NICOLAE MĂNESCU
LEONIDA GEORGESCU
IOAN ROMOȘAN

NEFROPATIILE TUBULO-INTERSTIȚIALE

Editura Științifică și Enciclopedică

Scanned with OKEN Scanner

dr. NICOLAE MĂNESCU, dr. LEONIDA GEORGESCU,
dr. IOAN ROMOȘAN

Nefropatiile tubulo-interstițiale

EDITURA ȘTIINȚIFICĂ ȘI ENCICLOPEDICĂ
București, 1987

Scanned with OKEN Scanner

Cuprins

Introducere 9

Capitolul 1. MORFOLOGIA NORMALĂ ȘI PATOLOGICĂ A TUBILOR ȘI INTERSTIȚIULUI RENAL 11

1.1. Morfologia tubilor și interstițiului 11
1.1.1. *Tubii renali* 11
1.1.2. *Interstițiul renal* 15
1.2. Histopatologia tubilor și interstițiului 17
1.2.1. *Histopatologia tubilor* 17
1.2.2. *Histopatologia interstițiului* 29

Capitolul 2. FIZIOLOGIA TUBILOR ȘI INTERSTIȚIULUI RENAL 41

2.1. Ultrafiltrarea glomerulară 42
2.2. Transportul tubular 43
2.2.1. *Membranele celulare tubulare* 44
2.2.2. *Celulele epiteliale tubulare* 45
2.2.3. *Particularitățile moleculare ale substanțelor transportate* 47
2.2.4. *Mecanismele transportului tubular* 47
2.3. Activitatea segmentelor tubulare 51
2.3.1. *Tubul renal proximal* 52
2.3.2. *Ansa Henle și mecanismul de concentrare a urinii* 55
2.3.3. *Nefronul terminal (tubul renal distal și colector)* 59
2.4. Reglarea funcțiilor tubulare 62
2.4.1. *Autoreglarea funcțiilor renale* 62
2.4.2. *Reglarea neuro-endocrină* 63
2.5. Activitatea funcțională a interstițiului 64

Capitolul 3. ETIOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ 67

3.1. Mecanisme infecțioase 68
3.2. Mecanisme imunologice 71
3.3. Mecanisme toxice 75
3.4. Factori mecanici 78
3.5. Mecanisme metabolice 80
3.6. Mecanisme vasculare 80
3.7. Mecanisme neoplazice 82
3.8. Mecanisme fizice 82
3.9. Mecanisme ereditare 82

Capitolul 4. CLASIFICAREA NEFROPATIILOR TUBULO-INTERSTIȚIALE 83

4.1. Clasificarea clinico-biologică 83
4.1.1. *Nefropatiile tubulo-interstițiale acute* 83
4.1.2. *Nefropatiile tubulo-interstițiale cronice* 85

Scanned with OKEN Scanner

4.2. Clasificarea fiziopatologică: disfuncții tubulare 88
4.2.1. *Disfuncția nefronului proximal* 88
4.2.2. *Disfuncția nefronului distal* 89
4.2.3. *Disfuncția nefronului medulo-papilar* 90
4.2.4. *Disfuncția tubulară asociată cu glomerulopatie* 90

Capitolul 5. PRINCIPALELE MANIFESTĂRI RENALE ÎN NEFROPATIILE TUBULO-INTERSTIȚIALE 91
5.1. Proteinurie 91
5.2. Modificări ale sedimentului urinar 94
5.3. Infecție urinară 95
5.4. Hipertensiunea arterială 97
5.5. Insuficiența renală 98

Capitolul 6. METODE DIAGNOSTICE ÎN NEFROPATIILE TUBULO-INTERSTIȚIALE 101
6.1. Examenul clinic 101
6.2. Examenul urinii 102
6.3. Examenele sanguine 103
6.4. Examenele radiologice și unele investigații speciale 103
6.5. Explorarea funcțională renală 104
6.6. Examenul morfopatologic 109

Capitolul 7. NEFROPATII TUBULO-INTERSTIȚIALE DE NATURĂ INFECȚIOASĂ 111
7.1. Nefropatii tubulo-interstițiale din boli infecțioase 111
7.2. Pielonefritele 117
7.2.1. *Pielonefrita acută* 118
7.2.2. *Pielonefrita cronică* 129

Capitolul 8. NEFROPATII TUBULO-INTERSTIȚIALE DE CAUZE IMUNITARE 149
8.1. Leziuni tubulo-interstițiale imune în nefropatii glomerulare 149
8.2. Leziuni tubulo-interstițiale imune în nefropatii tubulo-interstițiale infecțioase 150
8.3. Leziuni tubulo-interstițiale imune în NTI medicamentoase 151
8.4. Leziuni tubulo-interstițiale imune în rejetul transplantului renal 152
8.5. Leziuni tubulo-interstițiale imune în diverse alte nefropatii 156

Capitolul 9. NEFROPATII TUBULO-INTERSTIȚIALE TOXICE 158
9.1. Antibiotice și chimioterapice 158
9.1.1. *Aminoglicozide* 159
9.1.2. *Cefalosporine* 162
9.1.3. *Polimixine* 164
9.1.4. *Tetracicline* 164
9.1.5. *Alte antibiotice* 165
9.1.6. *Peniciline* 165
9.1.7. *Antituberculoase* 167
9.1.8. *Antiinflamatoare nesteroidiene* 168
9.1.9. *Metale grele* 169
9.1.10. *Substanțe de contrast radiologice* 175
9.1.11. *Nefropatia analgezică* 177
9.1.12. *Agenți antineoplazici* 182
9.1.13. *Anestezice* 183
9.1.14. *Anticonvulsivante* 183
9.1.15. *Etilenglicol* 184
9.1.16. *Solvenți organici* 184
9.1.17. *Dextran* 185

Scanned with OKEN Scanner

9.1.18. *Intoxicații cu ciuperci* 185
9.1.19. *Ciclosporina A* 185

Capitolul 10. NEFROPATII TUBULO-INTERSTIȚIALE DE METABOLICE 187
10.1. Afectarea tubulo-interstițială în tulburările metabolismului acidului uric 187
10.2. Afectarea tubulo-interstițială în tulburările metabolismului acidului oxalic 191
10.3. Afectarea tubulo-interstițială în tulburările metabolismului calciului 194
10.4. Afectarea tubulo-interstițială în hipopotasemie 197
10.5. Afectarea tubulo-interstițială în diabetul zaharat 199
10.6. Afectarea tubulo-interstițială în amiloidoză 204

Capitolul 11. NEFROPATII TUBULO-INTERSTIȚIALE ÎN DISPROTEINEMII 207
11.1. Afectarea tubulo-interstițială în mielomul multiplu 207
11.2. Afectarea tubulo-interstițială în boala Waldenström 213

Capitolul 12. NEFROPATII TUBULO-INTERSTIȚIALE ÎN AFECȚIUNI MALIGNE EXTRARENALE 215
12.1. Invadarea tumorală directă 215
12.2. Afectarea tubulo-interstițială de cauze metabolice 217
12.3. Afectarea tubulo-interstițială prin nefropatie obstructivă 218
12.4. Afectarea tubulo-interstițială de cauză iatrogenă 218

Capitolul 13. NEFROPATII TUBULO-INTERSTIȚIALE PRIN AGENȚI FIZICI 219

Capitolul 14. NEFROPATII TUBULO-INTERSTIȚIALE DE CAUZE MECANICE 222
14.1. Nefropatia obstructivă 222
14.2. Nefropatia de reflux 229

Capitolul 15. NEFROPATII TUBULO-INTERSTIȚIALE DE CAUZE VASCULARE 232
15.1. Afectarea tubulo-interstițială în hipertensiunea arterială..... 232
15.1.1. *Afectarea tubulo-interstițială în nefroangioscleroza benignă* 233
15.1.2. *Afectarea tubulo-interstițială în nefroangioscleroza malignă*..... 235
15.2. Necroza papilară renală 238

Capitolul 16. NEFROPATII CU AFECTARE PREDOMINANT TUBULARĂ 241
16.1. Defecte tubulare proximale 242
16.1.1. *Sindromul Fanconi* 242
16.1.2. *Sindromul oculo-cerebro-renal Lowe* 243
16.1.3. *Rahitismul hipofosfatemic primar sau rezistent la vitamina D* 244
16.1.4. *Glicozuria renală* 244
16.1.5. *Acidoza tubulară renală* 245
16.1.6. *Cistinuria* 250
16.1.7. *Glicinuria* 251
16.1.8. *Xantinuria* 251
16.1.9. *Boală Hartnup* 251
16.1.10. *Dilatația chistică a tubilor proximali* 252
16.1.11. *Boala Wilson și boala von Gierke*..... 252
16.2. Defecte tubulare distale și ale ansei Henle..... 252
16.2.1. *Diabetul insipid nefrogenic* 252
16.2.2. *Nefronoftizia juvenilă* 253
16.3. Defecte ale tubilor colectori 254
16.3.1. *Boala chistică a medularei renale (rinichiul spongios)*..... 254

Capitolul 17. NEFROPATIA ENDEMICĂ BALCANICĂ 255

Bibliografie selectivă 275

Scanned with OKEN Scanner

INTRODUCERE

Bolile renale sînt clasificate în mod curent în raport cu structura, inițial și predominant afectată: glomeruli, tubi, interstițiu, vase. Bolile tubulare și interstițiale ale rinichiului constituie obiectul acestei monografii.

Sînt cunoscute în prezent relațiile morfologice și funcționale extrem de strînse dintre aceste două structuri, anomaliile tubilor și interstițiului fiind întotdeauna asociate, ceea ce justifică descrierea lor împreună, ca afecțiuni tubulo-interstițiale.

Deoarece natura acestor afecțiuni este foarte variată, a fost utilizată denumirea mai largă de nefropatii tubulo-interstițiale *(NTI) pentru întregul grup al bolilor renale, caracterizate prin atingere predominant tubulo-interstițială.*

Din punct de vedere morfopatologic, caracteristica principală a NTI este reprezentată de inflamația și/sau fibroza țesutului interstițial, asociate în grad variat cu leziuni ale celulelor epiteliale ale tubilor renali. În trecut s-a considerat că toate inflamațiile interstițiale, de orice fel, sînt datorate infecției bacteriene a rinichiului, pentru care s-a folosit termenul de nefrită. În ultimii ani s-a dovedit însă că procese inflamatorii, similare din punct de vedere morfopatologic, pot avea cauze multiple și că afectarea tubulo-interstițială reprezintă de fapt o reacție nespecifică a rinichiului față de o mare varietate de factori etiopatogenetici, în afară de infecție. Termenul de nefrită interstițială sau nefrită tubulo-interstițială ar trebui deci rezervat doar cazurilor în care este sigur dovedită prezența unui proces infecțios. Deoarece nu poate fi dovedită prezența infecției în majoritatea cazurilor ar fi mai potrivit termenul de nefropatie tubulo-interstițială.

Deși NTI nu reprezintă un grup omogen, manifestările lor clinico-biologice, ca și aspectele morfopatologice prezintă anumite caractere comune, care permit orientarea diagnosticului și deseori precizarea acestuia, datorită progreselor importante ale nefrologiei, în urma aplicării, în practică, a cunoștințelor fundamentale de fiziologie, fizică, morfopatologie, biochimie, imunologie, endocrinologie ș.a. Importanța practică a NTI este evidențiată atît de frecvența lor crescută în consultațiile ambulatorii și în spital, cît și

Scanned with OKEN Scanner

de faptul că reprezintă o cauză majoră de insuficiență renală. Într-adevăr, nefropatiile tubulo-interstițiale pot duce la insuficiență renală acută de gravitate variabilă care deseori se poate vindeca. Pe de altă parte, NTI pot fi cauza insuficienței renale cronice, cu evoluție progresivă spre uremie și exitus. Tratamentul acestor forme clinice nu este încă rezolvat, cu toate că în ultimele două decenii progresele remarcabile ale nefrologiei au făcut posibilă aplicarea largă a metodelor terapeutice de suppleere a funcției renale (hemodializa, dializa peritoneală, transplantarea renală ș.a.), peste 200 000 de renali beneficiind în prezent de aceste metode. Aplicarea lor este legată însă și de numeroase dezavantaje, între care: morbiditatea specifică importantă și costul extrem de ridicat.

Este mult mai logic să se încerce prevenirea progresiunii nefropatiilor spre stadiul de insuficiență renală terminală. Tocmai acest obiectiv justifică aprofundarea cunoașterii în practică a NTI, grup care reprezintă peste 30% din cauzele insuficienței renale terminale. Spre deosebire de nefropatiile glomerulare și vasculare, care de regulă nu au o etiologie bine precizată și ca atare nu beneficiază de o terapie satisfăcătoare, în numeroase cazuri de NTI pot fi depistați și tratați din timp factorii etiopatogenetici prin aplicarea unei terapii specifice, raționale și eficiente, boala putînd fi astfel vindecată sau cel puțin încetinindu-se evoluția spre stadiul terminal.

Monografia cuprinde date actuale de morfofiziologie normală și patologică a tubilor și interstițiului, etiologia și patogeneza afecțiunilor tubulo-interstițiale, clasificarea lor clinico-biologică și fiziopatologică, manifestările clinice principale, precum și metodele de investigație utilizate pentru diagnosticul acestor nefropatii. În continuare sînt prezentate diverse forme etio-patogenetice de NTI de natură infecțioasă, imunitară, toxică, metabolică, precum și din afecțiuni de cauze maligne, fizice, vasculare și cele cu afectare predominant tubulară. Un capitol aparte descrie nefropatia endemică balcanică, afecțiune tubulo-interstițială care interesează îndeosebi țara noastră.

AUTORII

CAPITOLUL 1

MORFOLOGIA NORMALĂ ŞI PATOLOGICĂ A TUBILOR ŞI INTERSTIŢIULUI RENAL

1.1. Morfologia tubilor şi interstiţiului

1.1.1. Tubii renali

Parenchimul renal este constituit dintr-un mare număr de nefroni care se continuă cu tubii colectori (Bellini şi papilari). Nefronul are o structură complexă, fiind alcătuit din corpusculul renal şi o componentă tubulară a cărei lungime este de aproximativ 40 mm. Porţiunea tubulară prezintă segmentul proximal, segmentul intermediar şi segmentul distal. Mai mulţi nefroni confluează într-un tub colector Bellini, care transportă urina într-un tub papilar. Fiecare segment al nefronului are o topografie precisă în corticală sau medulară. Peretele tubului urinifer este constituit dintr-un epiteliu monostratificat, ale cărui celule sînt denumite nefrocite, şi o membrană bazală PAS-pozitivă.

Segmentul proximal este porţiunea iniţială a tubului urinifer şi prezintă o porţiune contortă care se continuă cu una dreaptă. *Porţiunea contortă proximală* sau *pars convoluta* este formată dintr-o membrană bazală, căptuşită de un rînd de celule înalte, a căror membrană celulară spre lumen prezintă pachete dense de microvili constituind „marginea în perie". La baza marginii în perie, membrana celulară formează pliuri care sînt parţial acoperite cu un material electron-opac (glicocalix) Sub aceste pliuri se găsesc vacuole de rezorbţie, optic goale. Labirintul bazal este format prin interdigitaţiile celulelor învecinate. Pliurile labirintului bazal se extind pînă în treimea apicală a celulelor. Mitocondriile sînt dispuse în regiunea subnucleară fiind paralele cu axul mare al celulei, de unde aspectul striat al citoplasmei la polul bazal (fig. 1). În celulă s-au descris diferite tipuri de lizozomi (fagozomi şi fagolizozomi, citozomi, citolizozomi şi teleolizozomi), corpi multiveziculari (constituiţi din mai multe vezicule de acelaşi volum, delimitate de o membrană), microbodies (cu o matrice omogenă, electron-opacă), reticol endoplasmic neted, reticol endoplasmic rugos, aparat Golgi. *Porţiunea dreaptă* este lipită de labirintul bazal, iar mitocondriile sînt dispuse neregulat. În citoplasmă se găsesc cîţiva lizozomi, reticol endoplasmic neted şi fibrile dispuse în mănunchiuri cu un conţinut de actomiozină. Membrana bazală a segmentului proximal este constituită dintr-un strat dens, cu o struc-

Scanned with OKEN Scanner

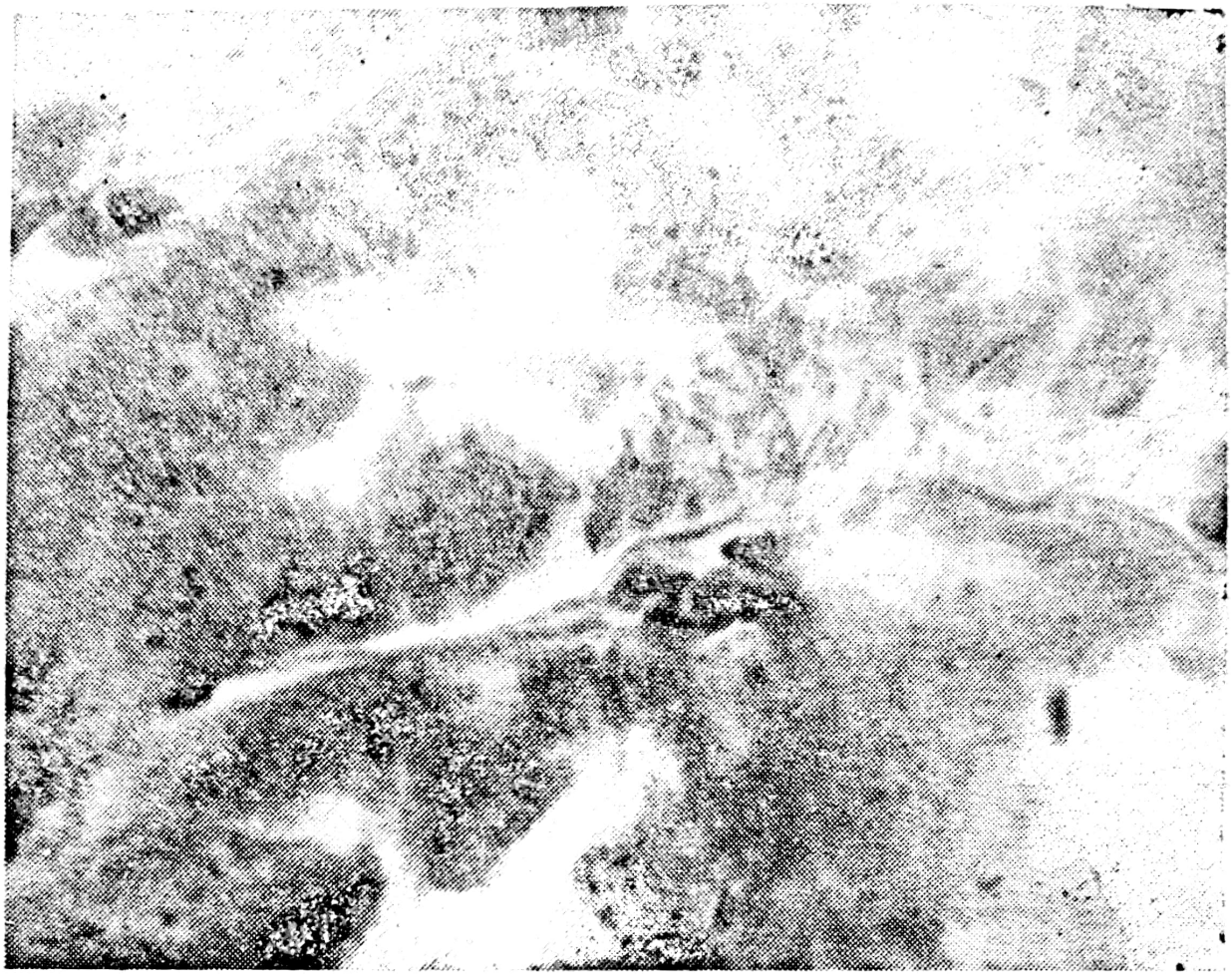


Fig. 1 — Tub contort proximal: nefrocite cu mitocondrii şi cu spaţiile compartimentului bazal. Col. Heidenhein × imersie

tură fibrilară, fiind separată de plasmolema bazală printr-o regiune de densitate moderată.

Segmentul intermediar sau ansa Henle este continuarea porţiunii drepte a segmentului proximal. Este format din două braţe formînd o buclă sau ansă. Ramura descendentă subţire este căptuşită de un epiteliu turtit, iar ramura ascendentă mai groasă este căptuşită de un epiteliu cubic, cu bordura conturată de microvili. Citoplasma conţine cîteva organite (ribozomi, mitocondri, microtubuli). Apare o anumită corespondenţă între profunzimea localizării corpusculilor renali în corticală şi lungimea segmentului intermediar. Corpusculii situaţi în corticala superficială au ansă Henle ce pătrunde foarte puţin în medulara piramidei Malpighi (nefroni scurţi), pe cînd corpusculii situaţi juxtamedular au ansă lungă care ajunge pînă aproape de papila piramidei (nefroni lungi). Segmentul intermediar este localizat în medulară avînd o vascularizaţie particulară, în funcţie de topografie.

Segmentul distal reprezintă ultimul segment al nefronului, care continuă ramura ascendentă Henle. Este alcătuit dintr-o porţiune dreaptă şi una cu traect arcuat *(pars convoluta)*, denumită tub contort distal,

Scanned with OKEN Scanner

care se deschide în tubul colector Bellini. Porțiunea contortă începe cu o parte specializată, situată lîngă originea glomerulului renal, denumită *macula densa (pars maculata)*. Porțiunea dreaptă ascendentă este constituită din celule epiteliale puțin înalte, cu o membrană celulară bazală ce trimite numeroase invaginări. Mitocondriile au un aranjament paralel în compartimentele labirintului bazal, situate perpendicular pe membrana bazală. Porțiunea contortă (cu excepția maculei densa) cuprinde un epiteliu asemănător segmentului ascendent. Segmentul contort distal are un diametru mai mic (20—50 μ) și este mai puțin lung decît segmentul contort proximal (40—60 μ). În contrast cu segmentul proximal, membrana celulară apicală a segmentului distal nu are margine „în perie" și este prevăzută cu cîțiva microvili scurți, cu o bogată concentrație de microvezicule în regiunea apicală a celulelor. Tubii segmentului distal conțin fagozomi, fagolizozomi, corpi multiveziculari, reticol endosplasmic neted și rugos, granule de lipofuscină. Labirintul bazal este mai bine dezvoltat în porțiunea dreaptă a tubului segmentului distal decît în segmentul contort distal și în tubul contort proximal. *Macula densa* este o parte a segmentului distal care vine în contact cu polul vascular al glomerulului, fiind constituită din celule epiteliale înalte, cu o dispoziție caracteristică „în palisadă". Celulele epiteliale conțin puține mitocondrii, o membrană celulară prevăzută la polul bazal cu invaginații adînci, iar la polul apical cu microvili.

Ducturile colectoare au inițial un diametru de 50 mμ; prin confluare, în traectul lor spre vîrful piramidei, și pe măsură ce se apropie de papilele renale, ajung la un diametru de 100—200 mμ. În apropierea vîrfului piramidei ducturile colectoare se adună în canale papilare, care la rîndul lor se deschid prin orificiile ariei ciuruite (pori urinari) către calicele renal. Ducturile colectoare sînt constituite din două tipuri de celule: *celulele clare*, cu o citoplasmă săracă și cîteva organite și *celule întunecate*, cu o citoplasmă opacă, densă, cu cîteva organite celulare. În membrana celulară apicală se recunosc microvili cu scurte invaginări ale membranei plasmatice în polul bazal al celulelor. Inconstant se pot întîlni fagozomi, corpi multiveziculari, reticol endoplasmic rugos și granule de lipofuscină.

Membrana bazală tubulară (MBT) are o grosime care variază considerabil în diferite porțiuni ale tubului renal (fig. 2). Grosimea MBT crește o dată cu vîrsta. În porțiunile subțiri, membrana bazală are, de obicei, o structură omogenă, pe cînd în porțiunile mai groase are o structură lamelară și conține granule sau incluziuni veziculare. În compoziția chimică a membranei bazale intră: glucoza, galactoza, hidroxiprolina ii glicina. Conținutul în aminoacizi este similar cu cel al colagenului.

Dispozitivul vascular se remarcă prin existența unei duble capilarizări: prima este reprezentată prin glomeruli (din vasele arteriale scurte provenite din arterele intralobulare), iar a doua, prin caracterul postglomerular al circulației peritubulare. Pentru glomerulii juxtamedulari, arteriola aferentă se continuă direct cu arteriola eferentă, iar glomerulul

Scanned with OKEN Scanner

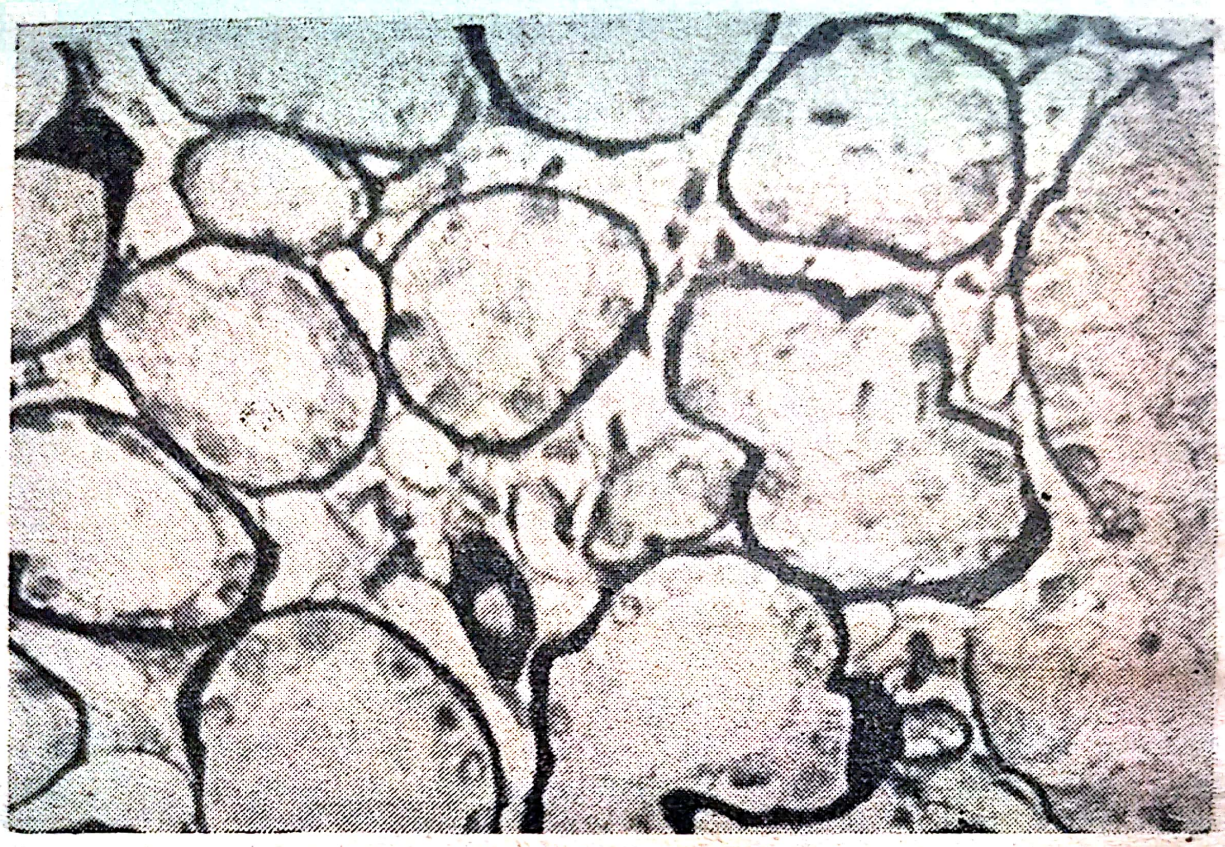


Fig. 2 — Membrane bazale tubulare de aspect normal. Impregnare argentică

apare ca o colaterală. Arteriola eferentă se divide într-un număr variabil de *vasa recta*, dispuse în grosimea medularei, şi care descriu anse mai lungi sau mai scurte, unele avînd inflexiunea chiar în vecinătatea papilei. Din *vasa recta* se ramifică, din loc în loc, vase capilare, care formează o bogată reţea în medulara externă (în zona segmentelor groase ale ramurei ascendente din ansa Henle). Drenajul medularei este asigurat de *vasa recta* ascendente, care se deschid în venele arcuate. Prin diferite tehnici de investigare s-au pus în evidenţă în rinichi şunturi între arteriola eferentă şi sistemul capilar peritubular, între arteriola eferentă şi vene, precum şi comunicări arterio-venoase, arterio-arteriale şi veno-venoase (fig. 3).

Histologic, arterele de calibru mijlociu (de exemplu arteriolele arcuate) au o intimă formată din celule endoteliale, membrană bazală şi lamina elastică internă. Între membrana bazală endotelială şi lamina elastică apare un spaţiu subendotelial. Media este alcătuită din 3 — 5 straturi de miocite care sînt cuprinse într-o reţea de fibre elastice şi de colagen. Lamina elastică externă separă media de adventice care este constituită predominant din fibroblaşti şi rare miocite. Arterele mici (arterele interlobulare) au o medie formată din cîteva rînduri de miocite, fibre elastice şi de colagen. Lamina elastică externă este absentă. Arteriolele (aferente şi eferente) sînt constituite dintr-un strat de celule endoteliale şi o membrană bazală, care vine în contact cu media, formată la rîndul ei din unu sau două straturi de miocite. Lamina elastică internă

Scanned with OKEN Scanner

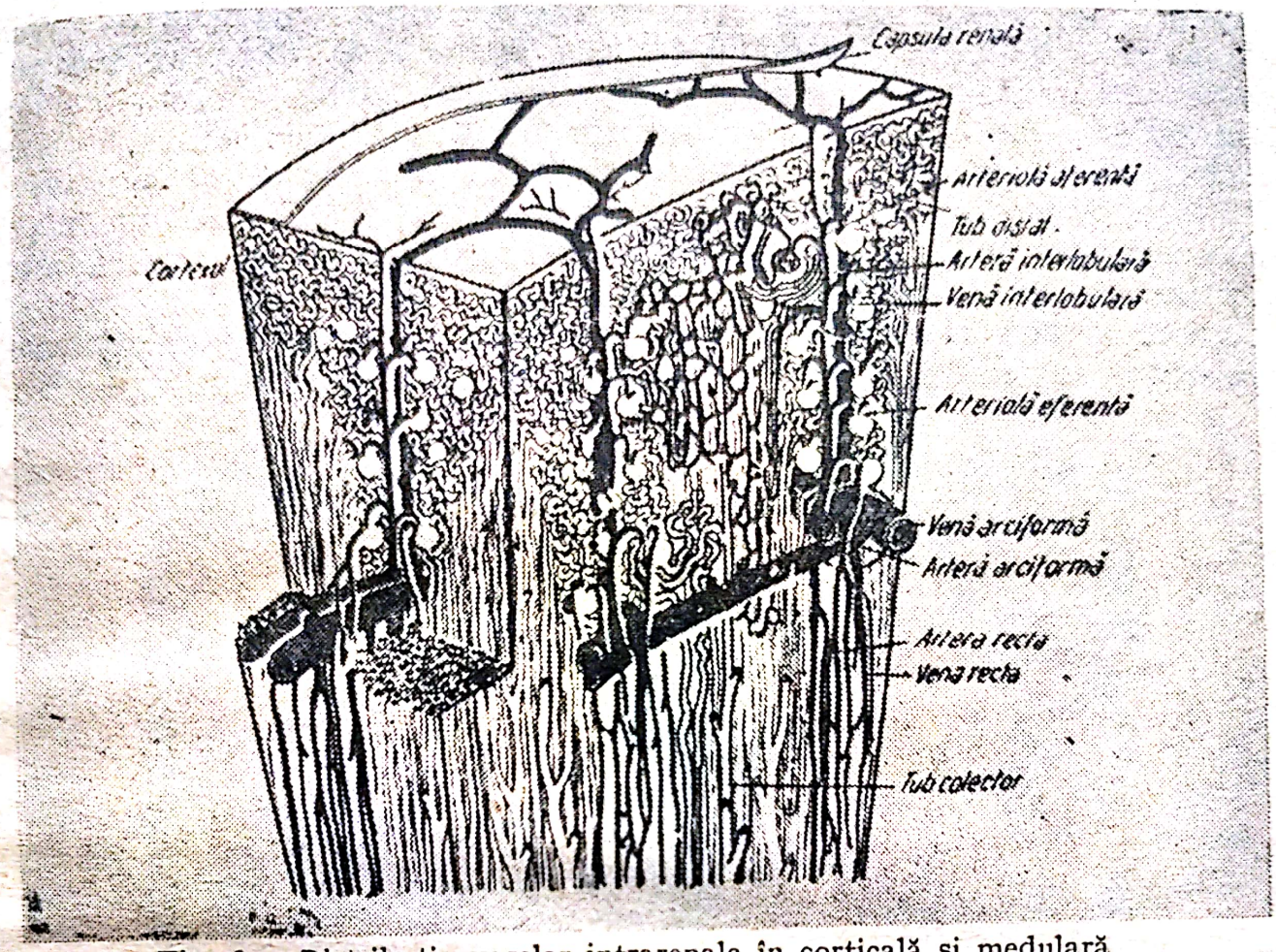


Fig. 3 — Distribuţia vaselor intrarenale în corticală şi medulară

este, de obicei, absentă. Media este limitată de o pseudo-adventice, constituită din celulele interstiţiului perivascular. Capilarele intertubulare au o membrană bazală continuă şi un strat de celule endoteliale cu pori. Venele renale au o structură asemănătoare cu cea a arterelor, dar au un lumen mai mare. Histologic peretele venelor mici cuprinde un endoteliu, membrana bazală şi 1— 2 straturi de miocite ale mediei. În spaţiul subendotelial se găsesc acumulări de fibre elastice şi de colagen.

Vasele limfatice se recunosc la nivelul interstiţiului, iar cele mai mari sînt dispuse paralel cu vasele sanguine, în special cu arterele arcuate şi interlobulare. Vasele limfatice mai mici şi capilarele limfatice se găsesc în zona periglomerulară şi perivasculară. În medulară ele iau un contact strîns cu capilarele sanguine. Vasele limfatice se deosebesc de cele sanguine prin absenţa unei membrane bazale continue şi a hematiilor în lumen, ca şi prin fenestrarea endoteliului.

1.1.2. Interstiţiul renal

Ţesutul interstiţial este o componentă structurală, de o deosebită importanţă în fiziologia şi patologia renală, avînd o mare plasticitate funcţional-structurală. Iniţial, ţesutul interstiţial apare în corticală

Scanned with OKEN Scanner

și crește progresiv, o dată cu inaintarea în vîrstă, extinzîndu-se pînă la nivelul papilelor. Țesutul interstițial este compus din fibre colagene și de reticulină, cu o populație celulară săracă, alcătuită din fibrocite, fibroblaste, limfo-histiocite și macrofage (fig. 4). Interstițiul cortical include fibre argirofile, cu un diametru de aproximativ 200 Å (microfibrile reticulare), care sînt dispuse în rețea, pe cînd cele din medulară sînt aranjate paralel cu tubii și vasele intrarenale. Celulele interstițiului cortical au fost considerate ca fiind de tip fibroblasto-fibrocitar și li s-a acordat, în general, puțină atenție. Studiile de microscopie electronică au arătat, în rinichii de șobolan, 2 tipuri de celule: unele care fagocitează

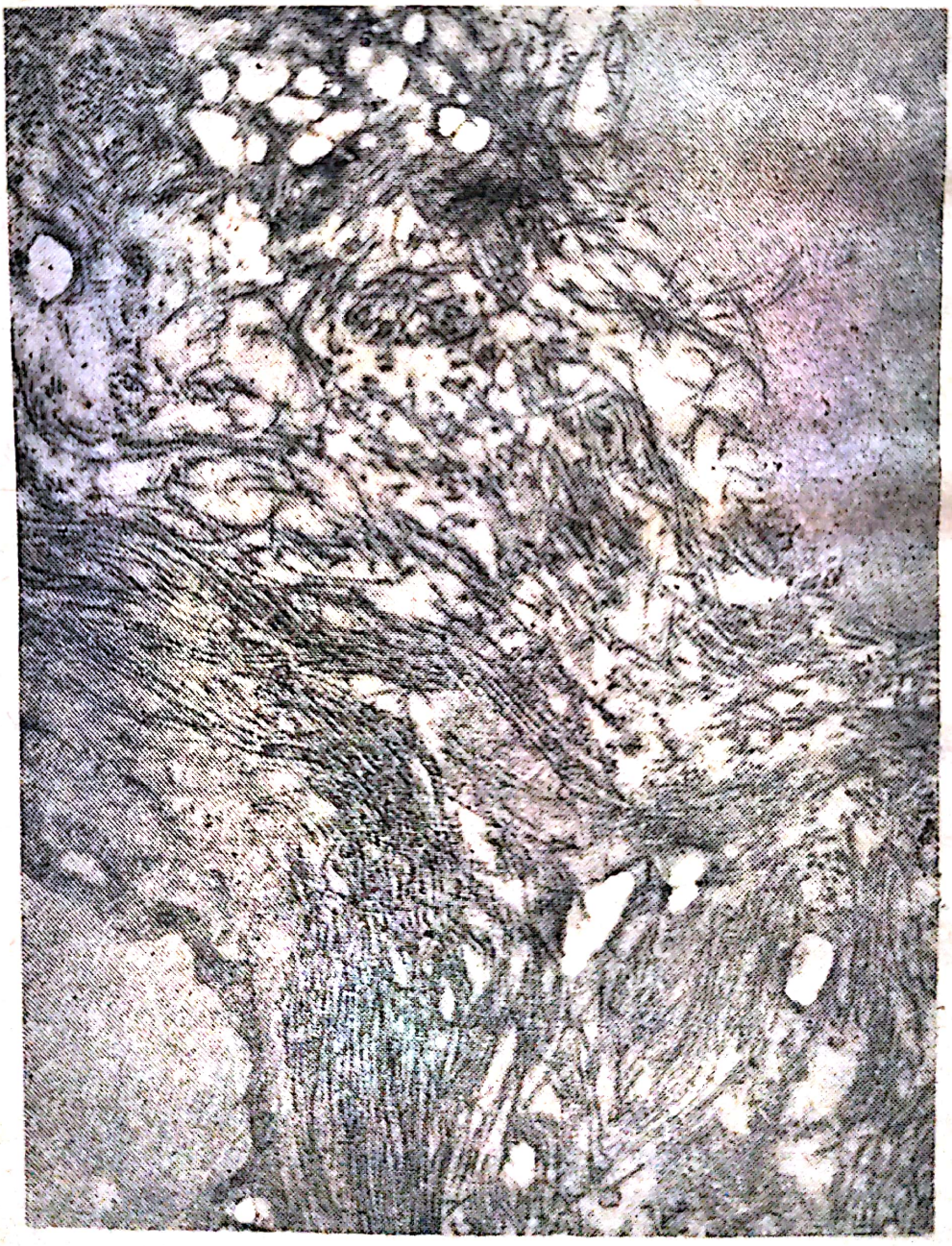


Fig. 4 — Interstițiu cu bogată rețea de fibrile de colagen. M.E. × 20 000

Scanned with OKEN Scanner

feritina și altele care nu au această capacitate; ambele tipuri de celule au o infrastructură asemănătoare și un reticol endoplasmic rugos bine dezvoltat. Pe baza observațiilor lui Romen și Thoenes (1970) se consideră că interstițiul renal la șobolan include și forme celulare mixte, cu proprietăți bifuncționale de tip fibrocitic și histiocitic. Bulger și Nagle (1973) descriu două tipuri distincte de celule în interstițiul cortexului renal la iepure: fibroblaști și mononucleare (limfo-monocite). La om natura și funcția populației celulare de la nivelul interstițiului este puțin cunoscută. Celulele de tip fibroblastic sînt cele mai numeroase. Se recunosc ca o formă neregulată cu discrete procese citoplasmatice care se întind pe marginea externă a membranei bazale tubulare sau în interstițiu. Aceste celule au numeroase incluzii osmiofile și un aparat Golgi bine dezvoltat, fiind implicate în formarea de prostaglandine.

1.2. Histopatologia tubilor și interstițiului

1.2.1. Histopatologia tubilor

Interpretarea modificărilor structurale ale nefronului prezintă unele dificultăți generate de condițiile de prelucrare histologică și de starea funcțională a fiecărui nefron individual în momentul efectuării biopsiei. Modificările histologice interesează în grade variate diferitele componente structurale ale tubilor (epiteliu, membrană bazală), fiind în general nespecifice, avînd natură și intensitate diferită cu predominarea unui tip sau altul de leziune.

Modificări nucleo-citoplasmatice ale nefrocitelor

Leziunile citoplasmatice cele mai comune, vizibile în microscopie optică și microscopie electronică, sînt: intumescența clară, distrofia vacuolară, distrofia hialină și pigmentară, alterările organitelor și incluziunile citoplasmatice.

Intumescența clară este o distrofie prin hiperhidratare excesivă a nefrocitelor cu tumefierea lor. Citoplasma este clară, omogenă, cu o scădere a densității, cu granulații extrem de fine; unele vacuole din citoplasmă seamănă cu veziculele de pinocitoză. Limitele celulare sînt evidente, iar nucleul este bine colorat și structurat. Marginea în perie este adesea detașată în lumenul tubilor. Procesul este reversibil sau poate să preceadă alte tipuri de distrofii (intumescența vacuolară, intumescența tulbure, hialinoza intracelulară) (fig. 5).

Distrofia vacuolară (nefroza osmotică) este o distrofie prin hiperhidratare, mai frecvent localizată la nivelul segmentelor proximale ale tubilor (fig. 6). După origine și localizare se descriu vacuole intracitoplasmatice (prin intumescența mitocondriilor sau dilatarea reticolului endo-

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 5 — Nefrocite cu leziuni de intumescență clară prin dilatarea și hiperhidratarea reticolului endoplasmic. M.E. × 10 500

plasmic), vacuole prin pinocitoză și vacuole prin dilatarea labirintului bazal. Vacuolele intracitoplasmatice apar, inițial, în spațiul dintre nucleu și marginea în perie, extinzîndu-se ulterior către polul bazal. Unele vacuole se formează prin fuziunea veziculelor de pinocitoză care pot să apară după administrarea excesivă de sucroză, manitol, dextran și altele. Alte cauze pot fi: acumularea în exces de glicogen (boala von Gierke), glomeruloscleroza diabetică, intoxicația cu dietilenglicol. O formă de vacuolizare extremă, cu afectarea segmentelor proximale se întîlnește în stările de hipokaliemie prelungită, prin vacuole intracelulare și extracelulare (dilatarea labirintului bazal) (fig. 7).

Scanned with OKEN Scanner

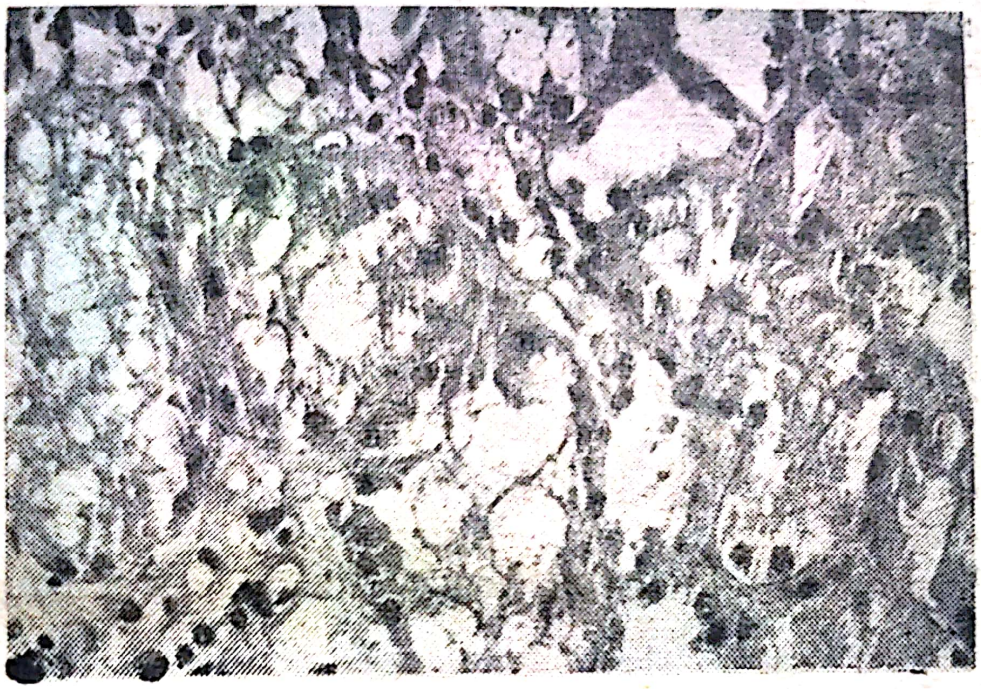


Fig. 6 — Distrofie vacuolară prin dilatarea reticolului endoplasmic

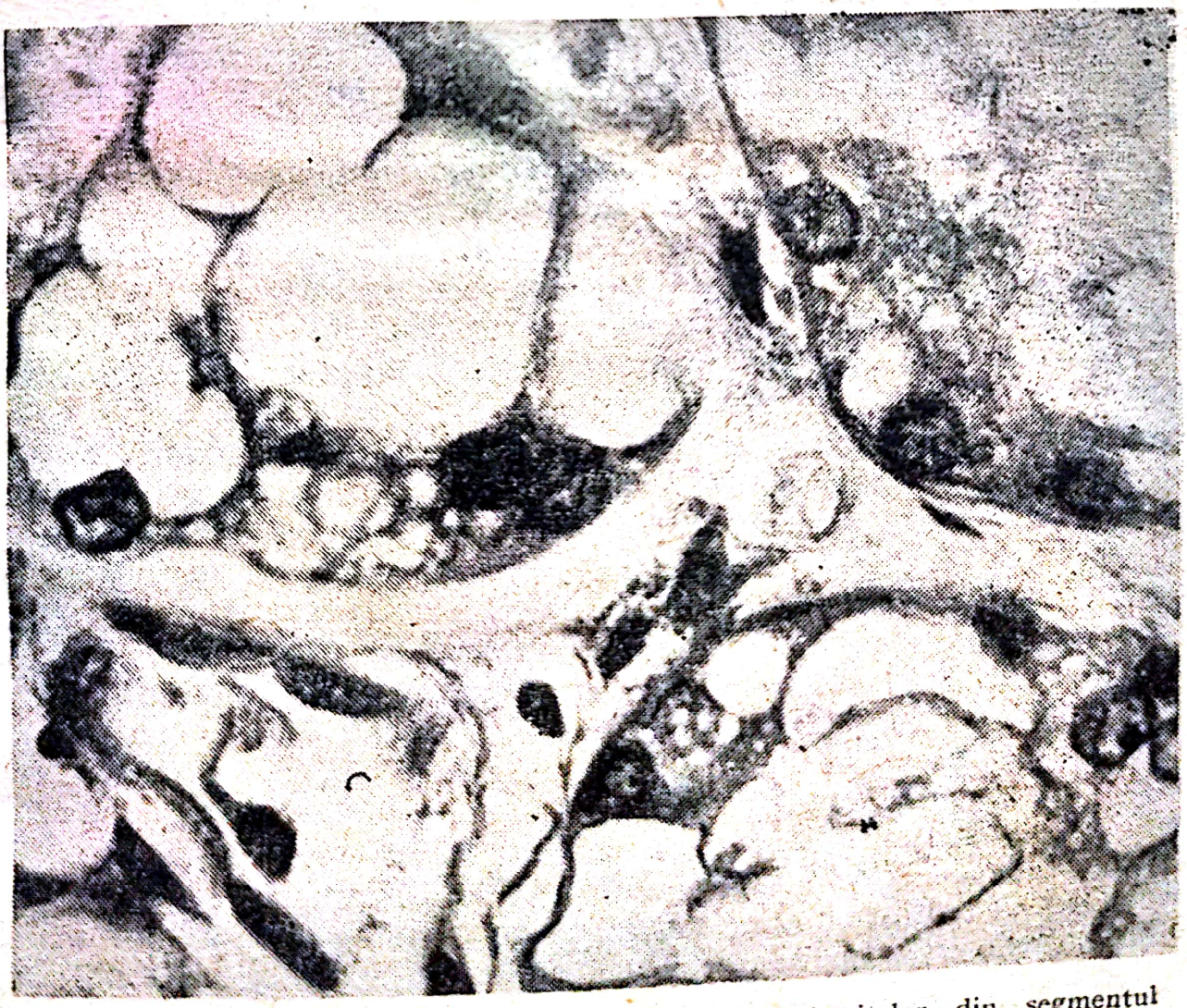


Fig. 7 — Vacuole mari intracelulare la nivelul nefrocitelor din segmentul proximal (hipokaliemie)

Scanned with OKEN Scanner

Distrofia hialină (hialinoza) este urmarea unei creşteri excesive a depozitelor de proteine cu exclusivitate în tubii contorţi proximali. Creşterea proteinelor în lumenul tubilor, ca şi anumite tulburări ale echilibrului osmotic, pot să constituie cauze ale hialinozei intracitoplasmatice. Incluziunile hialine apar ca globule coloidale acidofile de diverse dimensiuni, dispuse, mai ales, în polul apical al nefrocitelor.

Distrofia pigmentară. La nivelul nefrocitelor se pot întîlni incluziuni pigmentare de melanină, bilirubină şi lipofuscină provenite prin filtrarea glomerulară în exces de pigmenţi sau printr-o concentrare excesivă în capilarele peritubulare, urmate de resorbţia şi stocarea lor în tubii proximali (de exemplu, hemoglobina şi hemosiderina). O altă posibilitate ar fi creşterea intracelulară a numărului de citolizozomi, cu o degradare a organitelor citoplasmatice (de exemplu, în hemocromatoze) şi cu localizarea îndeosebi a pigmentului în ansa Henle.

Modificări ale organitelor

Mitocondriile nefrocitelor pot fi sediul unor modificări structurale şi ultrastructurale ca: hipertrofie, liza cristelor, clarificarea matricei mitocondriale, incluziuni intramitocondriale, liza membranei mitocondriale şi necroză. Mitocondrii gigante se întîlnesc îndeosebi în sindromul nefrotic de diferite cauze.

Reticolul endoplasmic. Vacuolizarea reticolului endoplasmic rugos reprezintă semnul cel mai precoce al unei ischemii. În cursul procesului de regenerare epitelială se produce o creştere a poliribozomilor în reticolul endoplasmic. Creşterea reticolului endoplasmic neted pare să constituie expresia unei adaptări funcţional-celulare (fig. 8).

Incluziunile citoplasmatice reprezintă agregate de material intra-celular care nu se găsesc printre constituenţii normali ai celulei. Materialul ajunge în celule din lumenul tubilor, din circulaţia sanguină sau din degradarea segmentară a citoplasmei. Incluziunile apar ca formaţiuni libere în citoplasmă, mitocondri şi labirintul bazal, fiind descrise ca vacuole litice, lizozomi, fagolizozomi, citolizozomi etc. (fig. 9). Deşi denumirile reflectă unele diferenţe în apariţia unor incluziuni, un aspect comun şi caracteristic îl constituie prezenţa enzimelor hidrolitice (de exemplu, a fosfatazei alcaline) care se identifică drept parte a aparatului lizozomal al celulei. Lizozomii prezintă, în diferite segmente ale tubilor, o mare varietate de aspecte. Fagolizozomii sînt mai numeroşi în tubul contort proximal, fiind constituiţi din proteine, glucoză, manitol, dextran. Citolizozomii sînt produsul de degradare a constituenţilor celulari (reticol endoplasmatic, mitocondri). Granulele de lipofuscină (telolizozomi) se găsesc îndeosebi în tubii colectori după administrarea de fenacetină.

Modificări nucleare. Cele mai frecvente modificări nucleare vizibile în microscopie optică şi electronică sînt: degenerescenţa, care începe

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 8 — Nefrocite cu dilatarea reticolului endoplasmic.
M.E. × 10 000

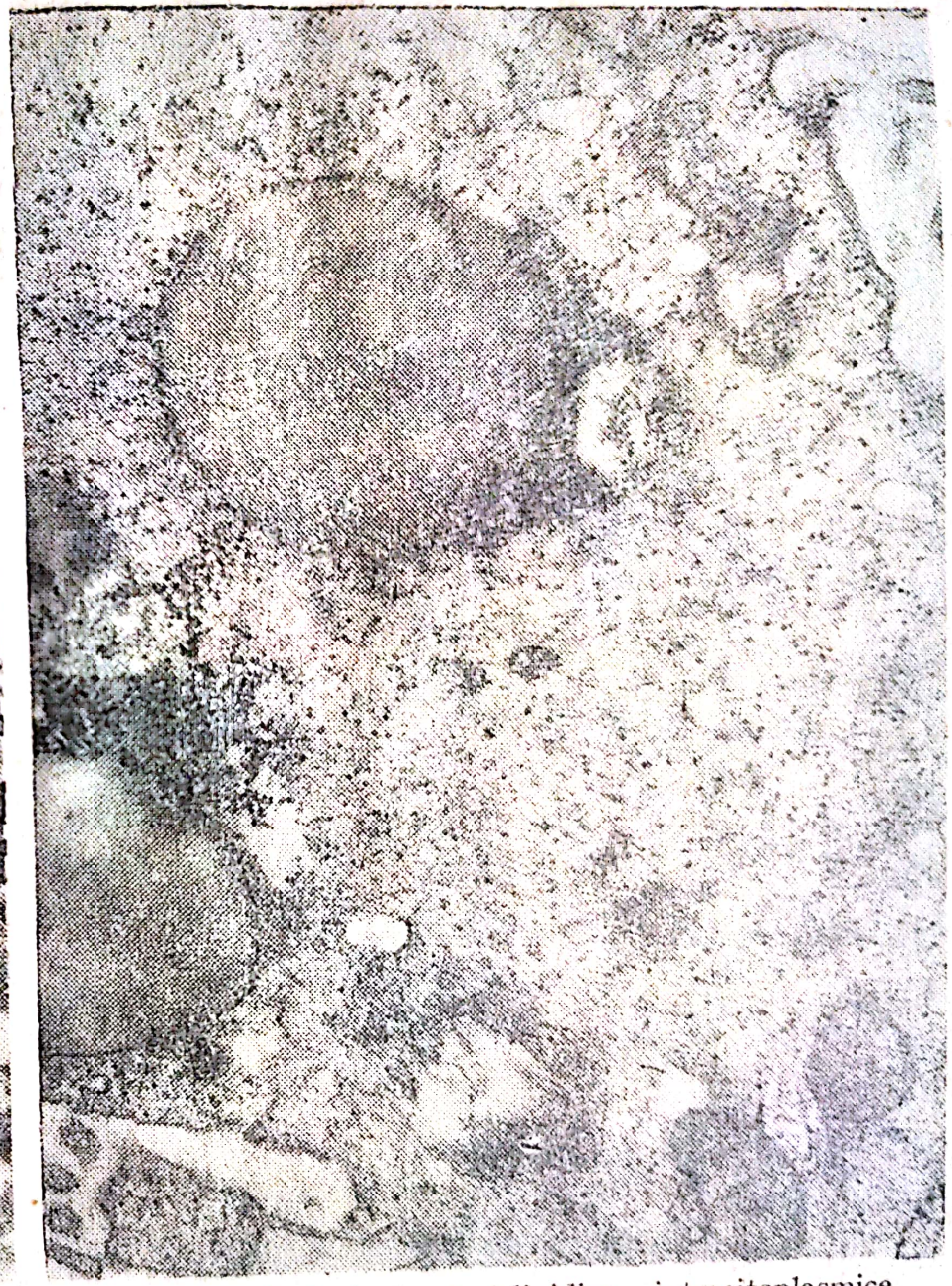


Fig. 9 — Incluziuni fosfolipidice intracitoplasmice.
M.E. × 30 000

Scanned with OKEN Scanner

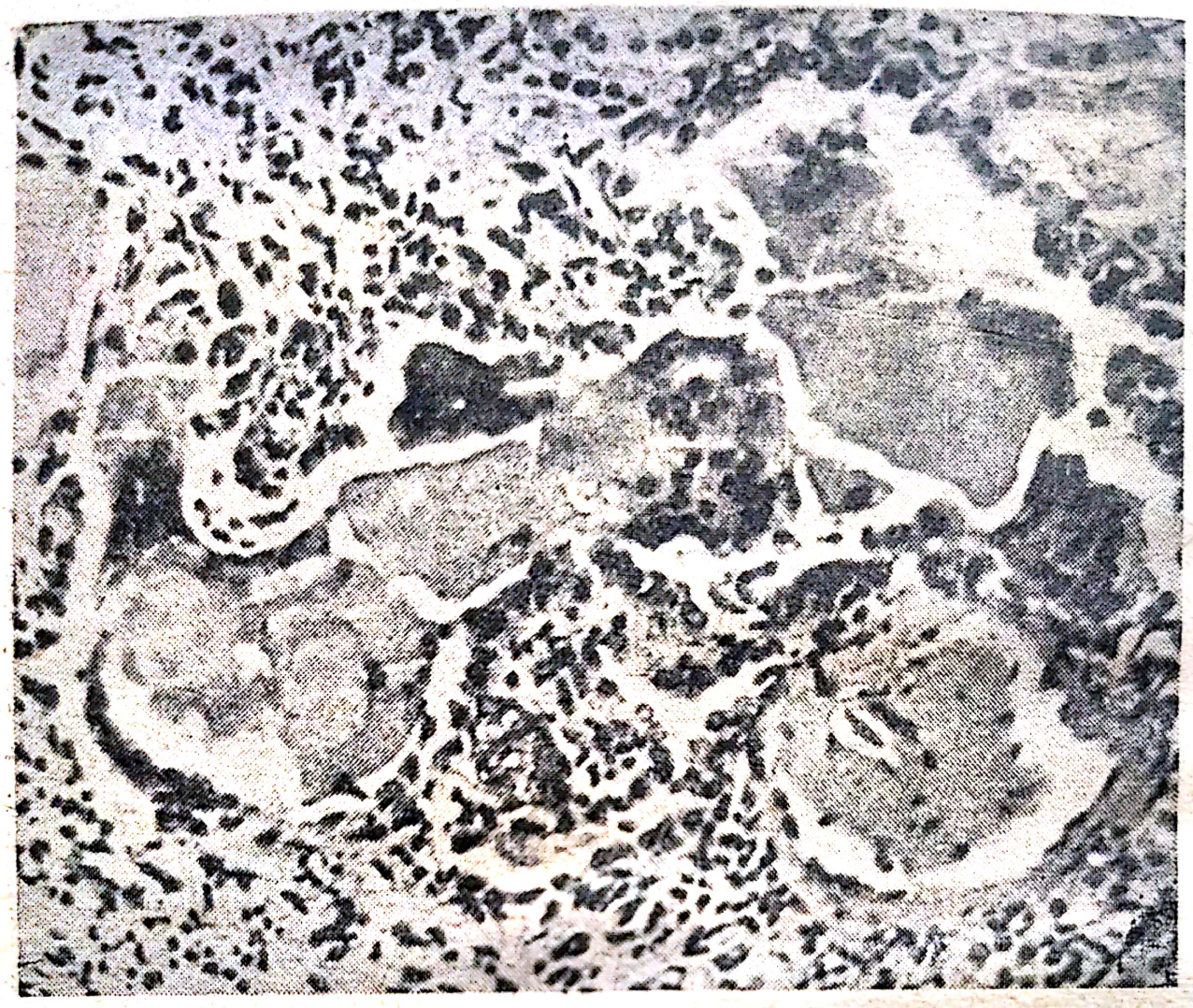


Fig. 10 — Celule gigante multinucleate (sinciții) în vecinătatea unor cilindri endotubulari (mielom multiplu)

cu vacuolizarea și condensarea cromatinei la periferia nucleului (hipercromatoza marginală a nucleului), micșorarea în volum a nucleului, cu ratatinarea acestuia (cariopicnoză), hidroliza cromatinei în celulă (cromatoliză sau carioliză), fragmentarea maselor de cromatină în granule grupate în jurul membranei nucleare sau răspîndite în citoplasmă (cariorexis) și necroza celulară. Alte modificări nucleare includ apariția de celule gigante multinucleate, celule gigante mononucleate și incluziuni nucleare.

Celulele gigante multinucleate apar îndeosebi în segmentele contorte ale tubilor, asociate cu procesul de regenerare a epiteliului tubular, cum ar fi în transplantarea renală, sau ca o modificare reactivă față de cilindri proteici din tubi, în special în mielomul multiplu, cistinoză și altele (fig. 10).

Celulele gigante mononucleate sînt mai puțin frecvente decît cele multinucleate și se caracterizează prin cariomegalie și polimorfism nuclear; se găsesc în diverse forme de nefropatie tubulo-interstițială: pielonefrita cronică, nefrita de iradiere, nefropatii toxice (citostatice, metale grele) și sînt expresia unui proces de regenerare a epiteliului tubular.

Incluziunile nucleare se găsesc în nucleul nefrocitelor în infecția cu citomegalovirus, în intoxicația cu plumb și bismut (fig. 11). Infecția

Scanned with OKEN Scanner

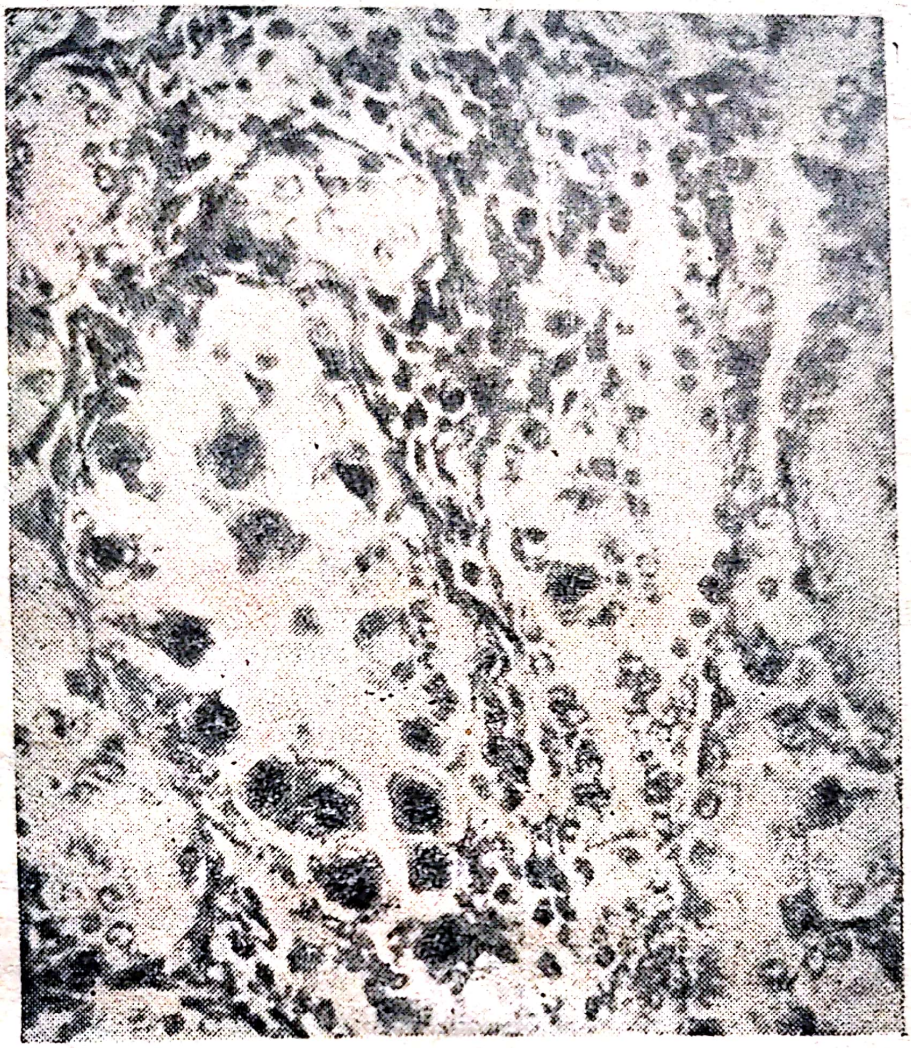


Fig. 11 — Incluziuni acidofile intranucleare cu hipertrofia nefrocitelor tubilor contorți distali

cu citomegalovirus apare mai frecvent în transplantarea renală, ca urmare a medicației imunosupresoare. Celulele epiteliale infectate sînt mărite de volum și conțin incluziuni acidofile mari de 15 mμ, localizate atît în nucleu, cît și în citoplasmă. În intoxicația cu complexe de bismut coloidal apar la nivelul nefrocitelor incluziuni intranucleare și intracitoplasmatice care măsoară aproximativ 6—8 mμ. Acestea sînt sferice galben-brune, cu marginile dense și se recunosc cu ușurință pe colorațiile uzuale, îndeosebi în epiteliul segmentelor proximale ale tubilor. În intoxicația cu săruri de plumb s-au descris incluziuni intranucleare asemănătoare cu cele din intoxicația cu bismut. Apar ca formațiuni hialine, eozinofile, inegale, mai frecvent în nucleii nefrocitelor tubilor proximali.

Membrana bazală tubulară (MBT) poate fi sediul unor îngroșări marcate prin depozite lamelare cu formarea de neomembrane. Nefrocitele și celulele conjunctive tinere sînt implicate în sinteza membranei bazale și a remanierilor structurale din cursul nefropatiilor tubulo-interstițiale. În atrofia tubulară se remarcă o masivă îngroșare a membranei bazale tubulare prin depozite lamelare neosmiofile pe versantul extern sau prin formarea unei noi membrane bazale în grosimea MBT propriu-zise. În

Scanned with OKEN Scanner

alte cazuri se produce dispariția completă a membranei bazale cu migrarea nefrocitelor în interstițiul peritubular. Cauza acestor modificări corespunde unei sinteze inadecvate de material membranoid de către fibroblaste sau unei degradări a țesutului de către colagenaza eliberată de lizozomi. Depozite osmiofile similare cu cele din glomeruli sînt rare la nivelul membranei bazale tubulare și se pot întîlni în lupusul eritematos diseminat și glomerulonefrita membranoasă. În imunofluorescență s-au pus în evidență IgM și complement la nivelul membranei bazale tubulare, îndeosebi în atrofia tubilor și în rinichiul transplantat.

Labirintul bazal. Interdigitațiile abundente de pe fețele laterale ale nefrocitelor din tubul contort proximal și distal devin foarte evidente cînd celulele alăturate sînt sediul unei hiperhidratări celulare. Dilatarea spațiului extracelular între pliurile labirintului bazal se întîlnește în hipokaliemie și rinichiul ischemic. În procesul de regenerare al celulelor tubulare, labirintul bazal este în mare parte absent, fapt care duce la reducerea funcției specifice de transport tubular.

Membrana celulară apicală. Activitatea enzimatică a polului apical și a marginii în perie este practic absentă în nefrocitele regenerate sau în curs de regenerare. Pierderea marginii în perie se observă cu regularitate în ischemia renală acută.

Necroza tubulară se caracterizează prin apariția de eozinofile, pierderea nucleului, regenerarea citoplasmei și detașarea celulelor necrozate în lumenul tubular cu eliminarea lor urinară (fig. 12). Modificările de

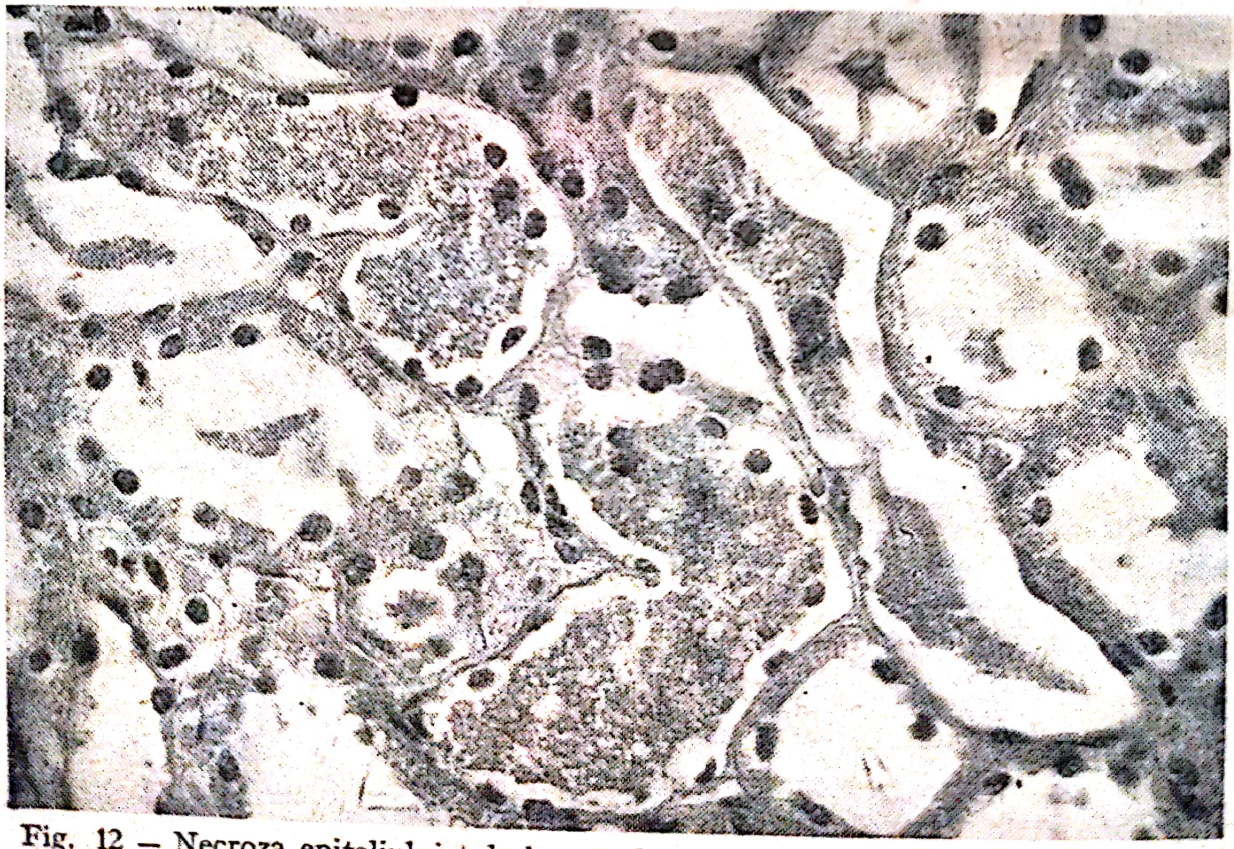


Fig. 12 — Necroza epiteliului tubular cu descuamarea materialului necrotic în lumenul tubilor

Scanned with OKEN Scanner

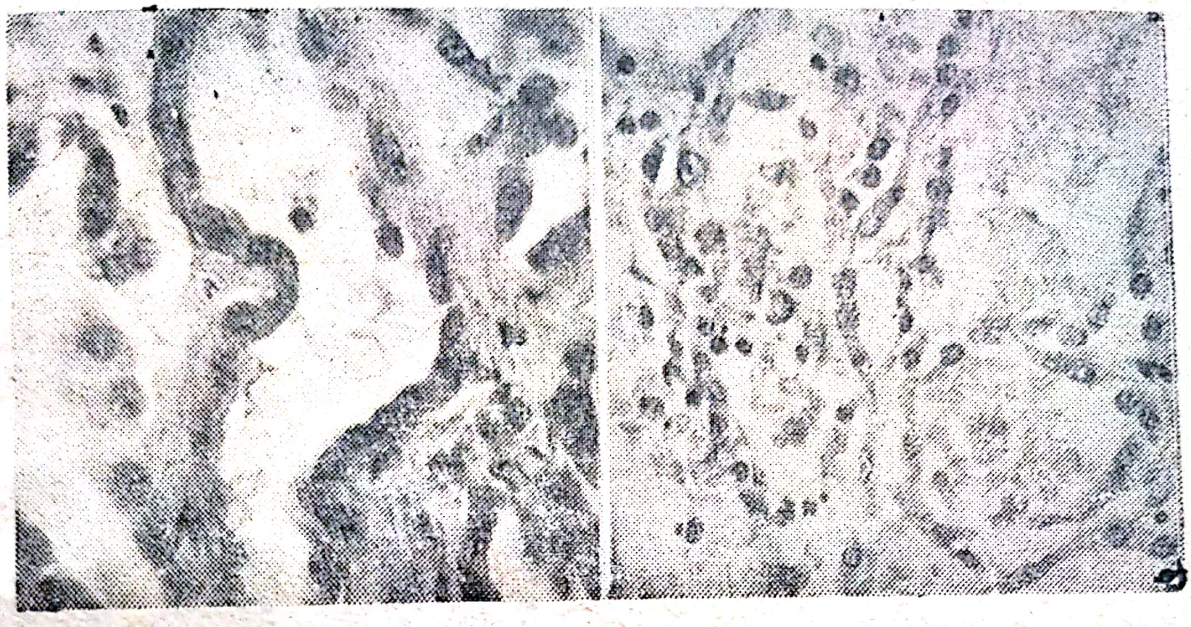


Fig. 13 — Regenerări ale epiteliului tubular; celule epiteliale regenerate cu aspect endoteliform

necrobioză (premergătoare necrozei) se caracterizează prin hipercromatoză marginală, picnoze nucleare și cariorhexis.

Regenerarea epiteliului tubular. Alterarea sau integritatea membranei bazale tubulare au un rol deosebit în procesul de regenerare a epiteliului tubular. În cazurile în care membrana bazală își păstrează integritatea structurală, regenerarea se face mai rapid și mai ușor. Celulele tinere neoformate căptușesc această structură și refac continuitatea și integritatea epiteliului tubular (fig. 13). În cazurile unor rupturi ale peretelui tubular (tubulorhexis) regenerarea se face mai dificil, celulele epiteliale proliferează neregulat și formează plasmodii, care cu greu se ordonează în lipsa membranei bazale. Regenerarea începe simultan cu descuamarea celulelor epiteliale necrozate. Celulele epiteliale nou-formate sînt inițial de aspect endoteliform, imature și conțin cîteva mitocondrii mari, rari ribozomi și vezicule. Membranele intercelulare și zona Golgi se recunosc după două zile, microvilii după trei, iar pliurile bazale ale membranei plasmatice după șapte zile. Regenerarea este completă între două și patru săptămîni.

Cilindri tubulari se găsesc frecvent în numeroase tipuri de nefropatii fiind localizați mai ales în tubii distali și colectori; au o compoziție variată și uneori chiar valoare diagnostică; conțin, în general, IgG, IgM, C_3, IgA, IgE și fibrinogen.

Cilindri hialini se găsesc rareori în parenchimul renal normal; ei sînt constituiți din proteine plasmatice și mucoproteine tubulare. Se întîlnesc, îndeosebi, în pielonefrita cronică, realizînd focare de aspect pseudotiroidian (fig. 14).

Cilindri granulari (cromoproteici). Pe coloraţia hematoxilină-eozină cilindri granulari au o culoare brună și dau reacție pentru peroxidaze

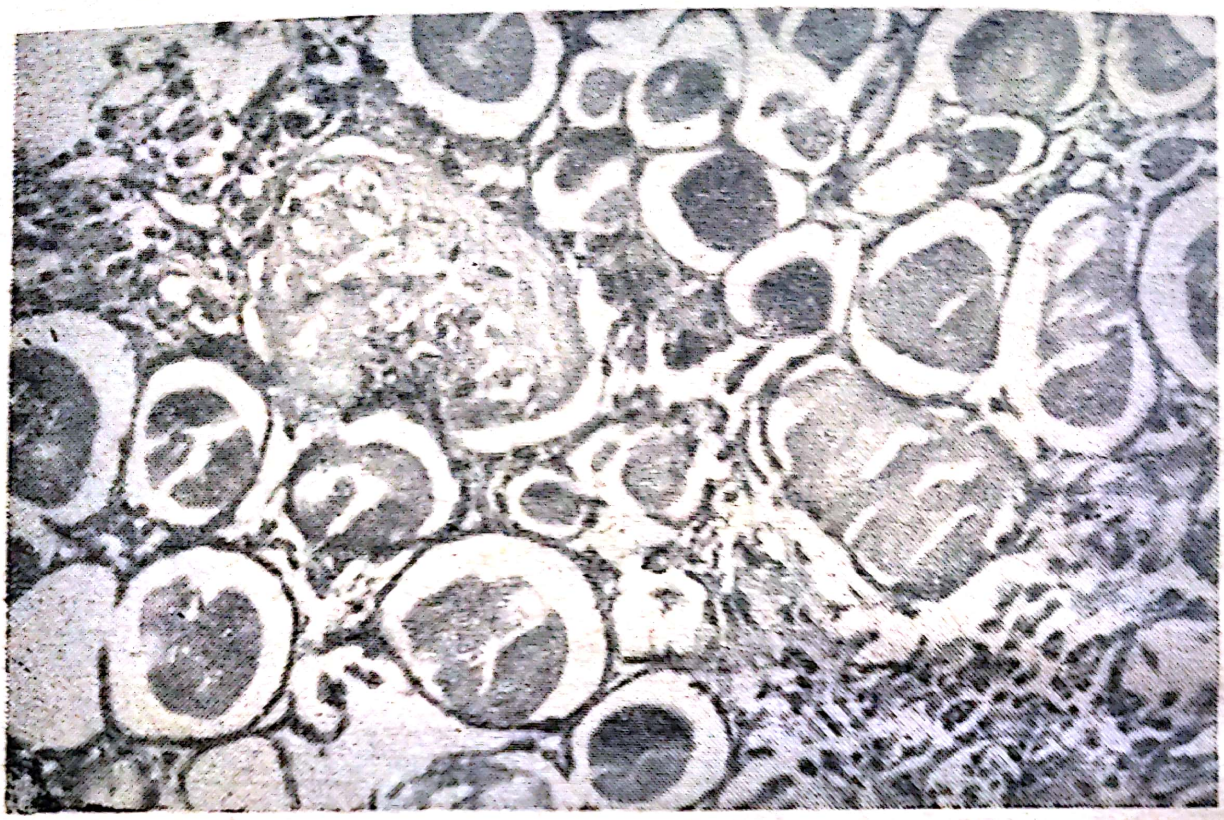


Fig. 14 — Cilindri hialini endotubulari realizînd aspectul pseudotiroidian

pozitivă. În microscopie electronică apar ca un material electron-dens. În lumenul tubilor masele de cromoproteine conţin granule de lizozomi. Se găsesc în cursul stărilor de şoc cu hemoliză şi mioliză, ca şi în rejetul transplantului renal.

Cilindri celulari. În necroza tubulară, celulele epiteliale necrozate, detaşate de membrana bazală, se acumulează în tubii distali. În cazul unei necroze totale în care nu se mai recunosc siluete celulare, cilindri formaţi nu se pot deosebi de cilindri granulari cu agregate proteice. În microscopie electronică originea celulară se poate recunoaşte prin persistenţa unor fragmente de organite citoplasmatice.

Cilindri leucocitari se întîlnesc frecvent în pielonefrita acută. Leucocitele neutrofile formează, în lumenul tubilor distali, agregate care se constituie sub formă de cilindri. Cilindrii leucocitari se mai pot găsi în alte nefropatii inflamatorii (fig. 15).

Cilindri eritrocitari se întîlnesc frecvent în nefropatiile glomerulare severe şi în rejetul transplantului renal.

Cilindri de calciu sînt urmarea precipitării intratubulare a sărurilor de calciu sau apar prin detaşarea celulelor epiteliale în lumenul tubilor, în cursul unor calcificări distrofice sau metastatice (fig. 16).

Produşii de metabolism endogen sau exogen ca: bilirubina, acidul uric, acidul oxalic şi sulfamidele pot precipita intratubular formînd cilindri tubulari deseori obstructivi.

Scanned with OKEN Scanner

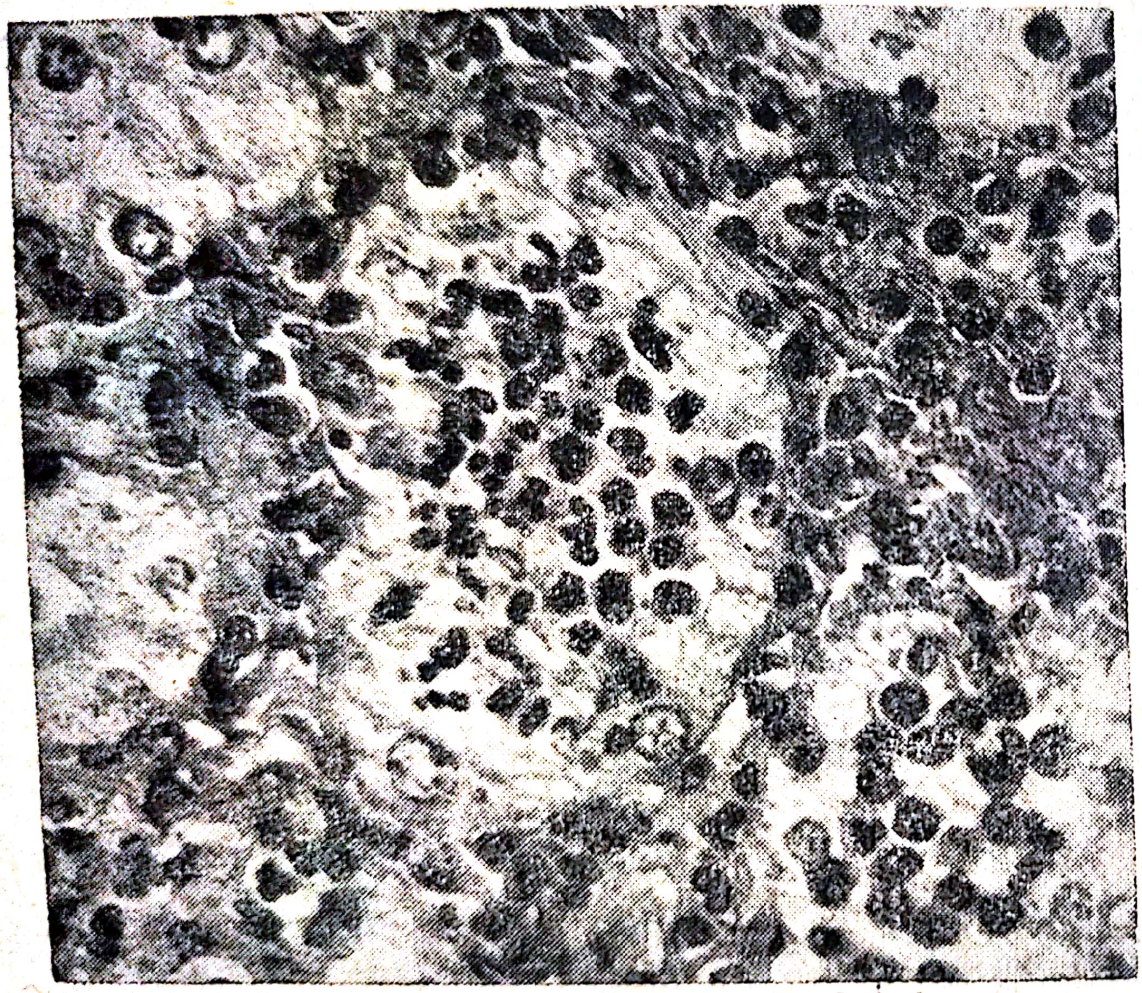


Fig. 15 — Cilindri leucocitari endotubulari

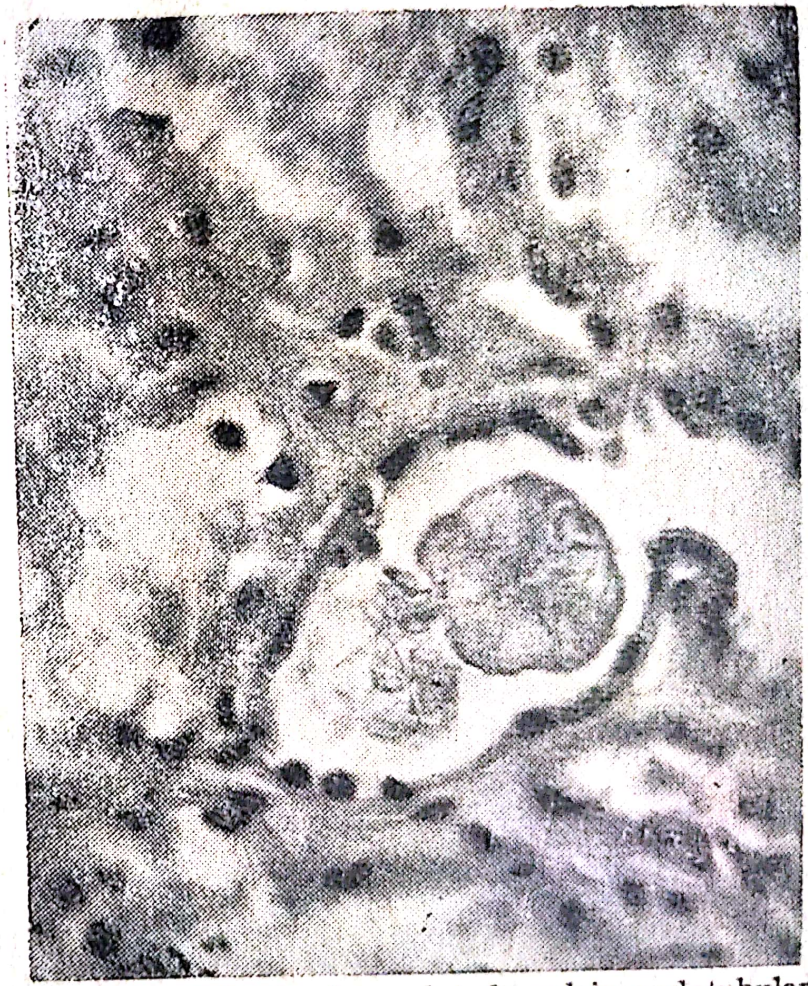


Fig. 16 — Cristale de oxalat de calciu endotubular

Scanned with OKEN Scanner

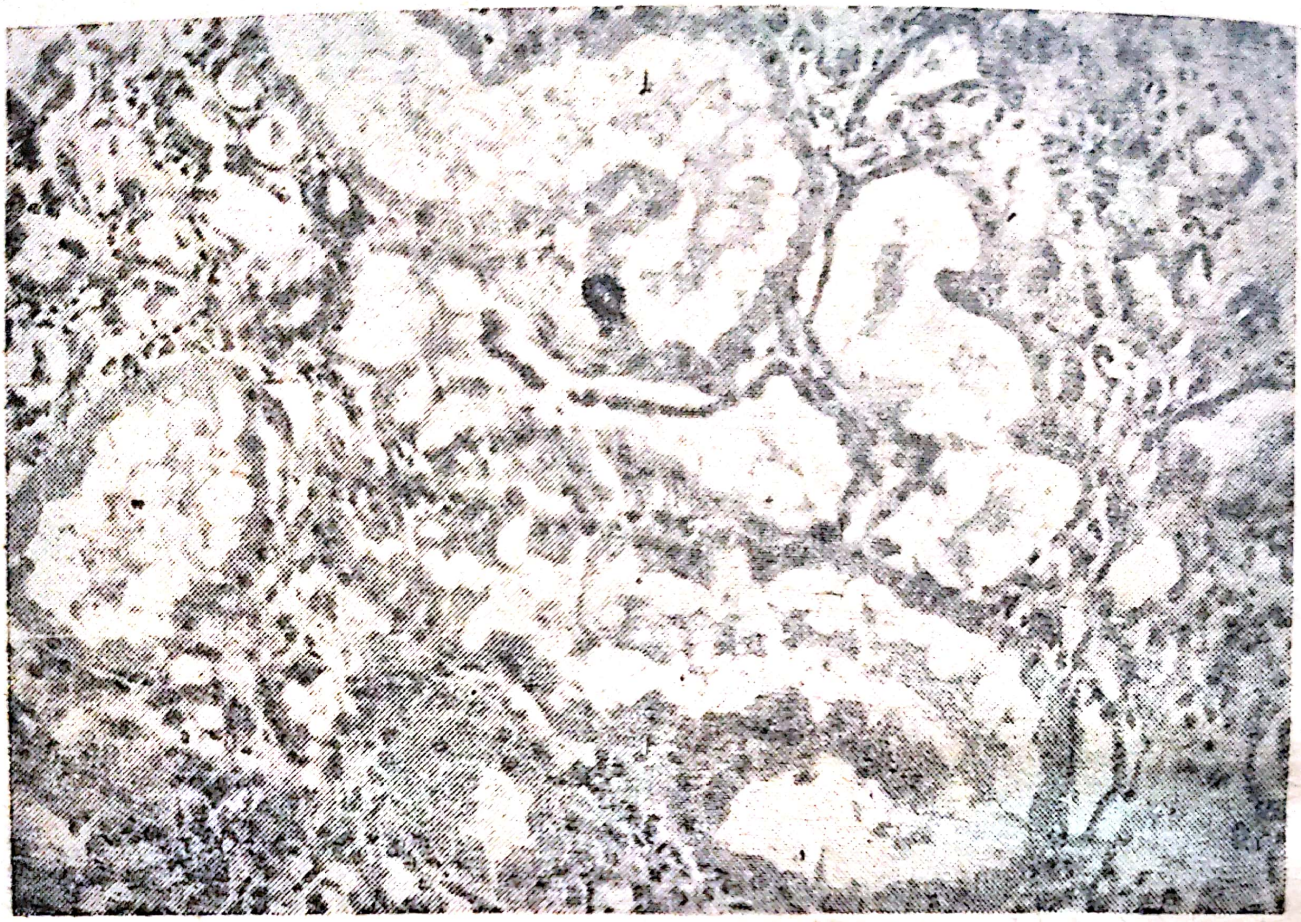


Fig. 17 — Hipertrofii și dilatări compensatorii ale tubilor

Modificări structurale de adaptare-compensare ale tubilor

Hipertrofia izolată a nefronilor se caracterizează printr-o creștere enormă în diametrul exterior al tubilor, dar cu un epiteliu normal. Hipertrofia este expresia unei modificări compensatorii funcționale. Un aspect caracteristic de hipertrofie tubulară se întîlnește în stadiile avansate de oligomeganefronie. În „displazia microchistică" din glomerulonefrita cu rinichi mic retractat, tubii prezintă dilatări pseudochistice foarte marcate la nivelul segmentelor proximale (fig. 17).

Atrofia. Se descriu două forme diferite de atrofie tubulară. Prima formă constă într-o atrofie cu reducerea diametrului exterior al lumenului și al volumului nefrocitelor, care prezintă aspecte de distrofie hidropropotidică de tipul intumescenței clare. În atrofia tubulară membrana bazală este parțial îngroșată, prin depozite intrabazale de material membranoid. În această formă atrofia este atribuită ischemiei renale (stenoza arterei renale sau tromboza venei renale). În forma a doua de atrofie, diametrul exterior al tubilor nu este modificat, în schimb celulele epiteliale sînt turtite, de aspect endoteliform. Lumenul tubilor este lărgit prin aplatizarea nefrocitelor cu prezența de cilindri hialini endotubulari (aspect „pseudotiroidian"). Această formă de atrofie este caracteristică pielonefritei cronice. În atrofia severă se găsesc frecvente leucocite între membrana bazală tubulară și nefrocite, între nefrocite și în lumenul tubilor („epitelită tubulară").

Scanned with OKEN Scanner

Dilatarea tubilor corespunde unei măriri a diametrului interior și exterior al tubilor. Această modificare este urmarea unei creșteri a presiunii intratubulare prin obstrucție (hidronefroză) și poate apare și în cursul insuficienței renale acute, în stadiul de poliurie.

1.2.2. Histopatologia interstițiului

Interstițiul renal poate fi sediul unor diverse tipuri de leziuni de natură inflamatorie, distrofică și circulatorie, în cadrul unor nefropatii interstițiale primare sau secundare. Leziunile cele mai comune și frecvent întîlnite sînt: edemul, scleroza și fibroza, infiltratul inflamator, depozitele de calciu și de fibrină.

Edemul se întîlnește în diferite condiții patologice ca: nefrita interstițială acută, pielonefrita acută, rejetul acut al transplantului renal (fig. 18), stările de șoc, infarcte acute, tromboza venelor renale. Lichidul de edem se colorează în roz-pal cu eozină, în raport cu concentrația proteinelor în exudat. Complexul fibrilar apare fragmentat și dezorganizat prin lichidul de edem.

Scleroza se caracterizează printr-o bogată rețea de fibre colagene care se colorează în roșu cu van Gieson, cu scăderea numărului de fibrocite. Scleroza poate fi urmarea edemului cronic, a unor stări de hipoxie

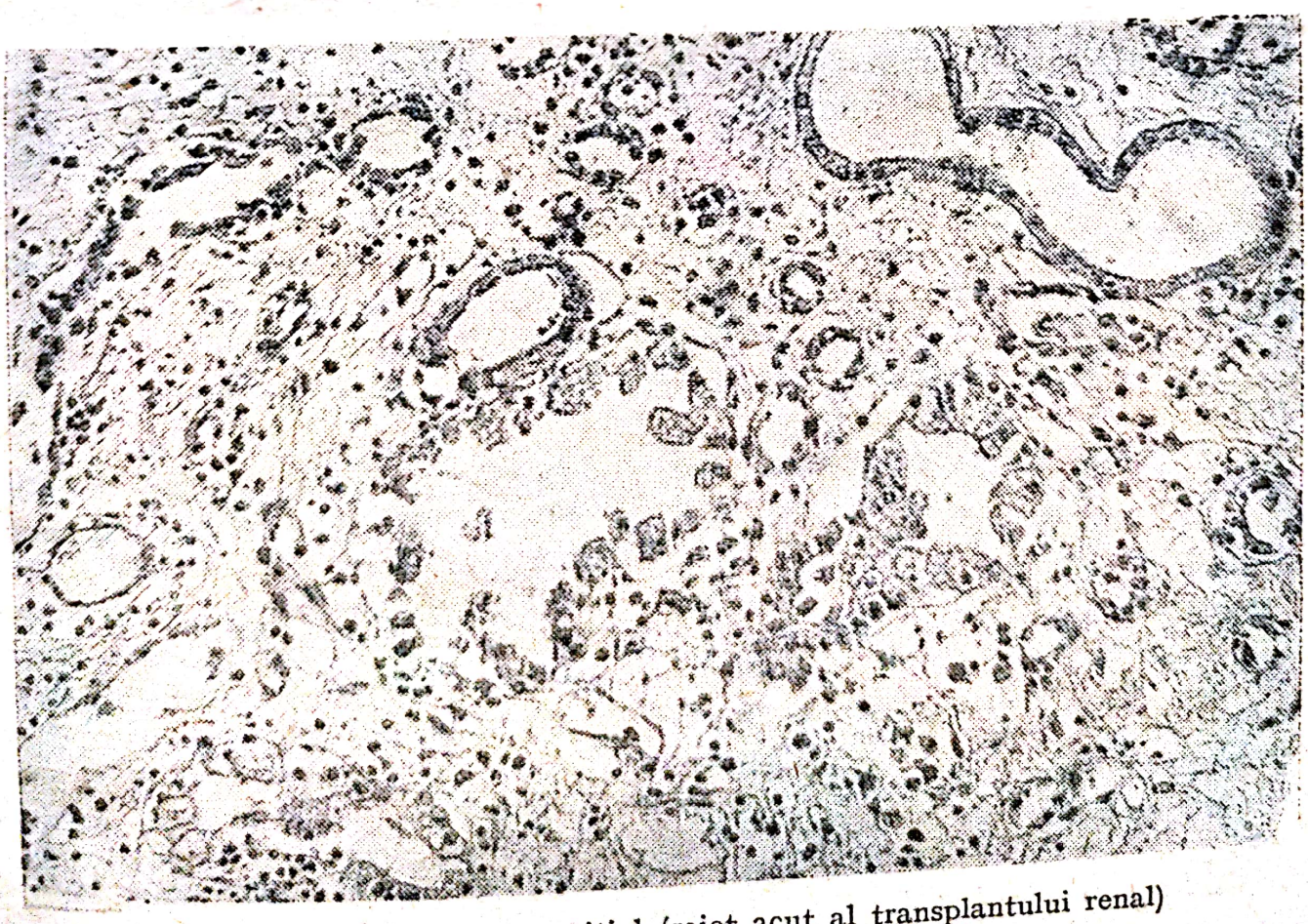


Fig. 18 — Edem difuz interstițial (rejet acut al transplantului renal)

Scanned with OKEN Scanner

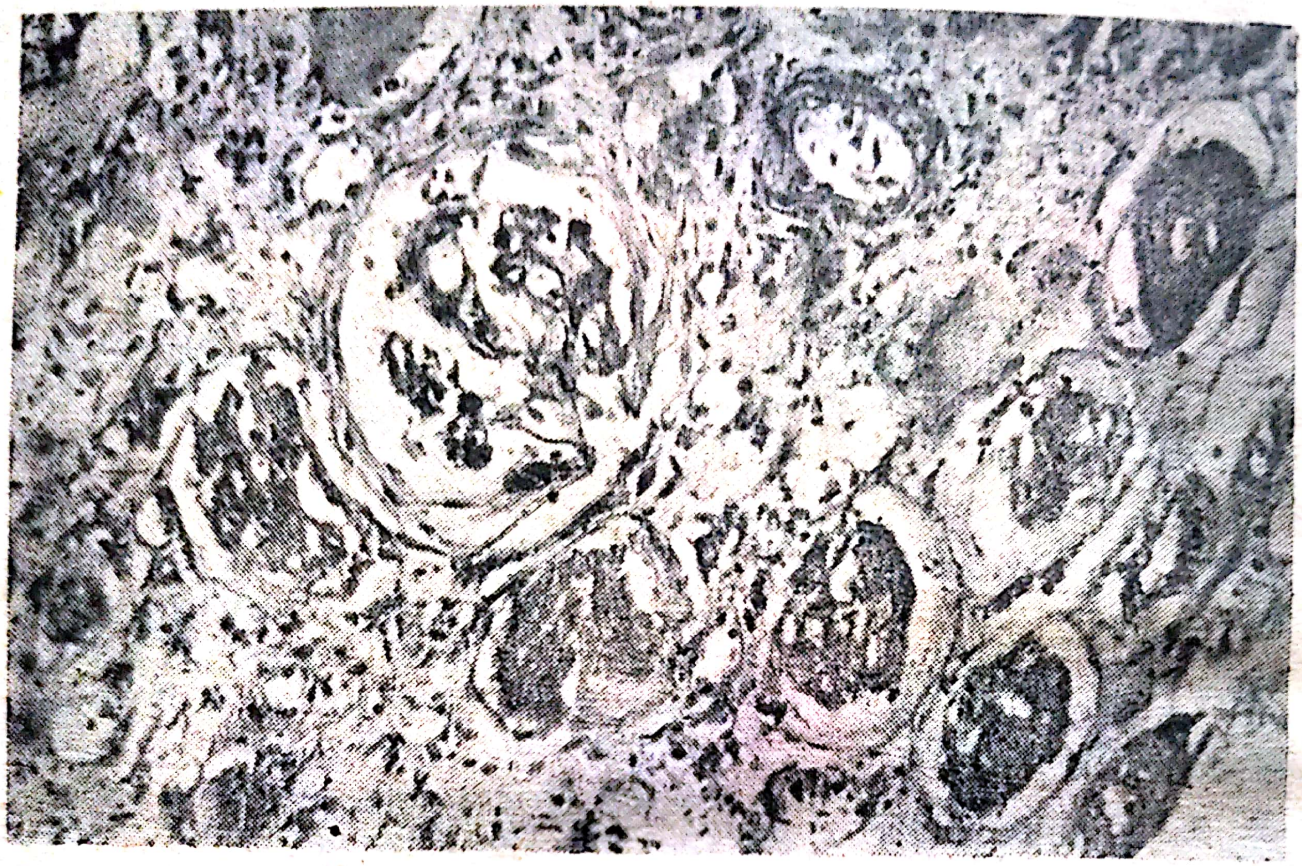


Fig. 19 — Scleroză difuză interstițială cu reducerea numărului de fibrocite, discret infiltrat limfoplasmocitar; hialinizarea completă a unui mare număr de glomeruli, predominant în stratul cor tical superficial; atrofia tubilor renali

cronică a interstițiului renal sau a unor nefrite cronice interstițiale nedestructive (fig. 19).

Fibroza reprezintă faza terminală cicatricială a unor leziuni alterativ-degenerative și inflamatorii, nespecifice sau specifice. Complexele fibrilare se colorează în roșu intens cu van Gieson, cu o creștere marcată atît a fibrelor, cît și a nucleilor fibrocitelor. Tubii din zonele de fibroză sînt afectați în diferite grade, mergînd pînă la completa lor dispariție (fig. 20).

Infiltratul inflamator apare ca o componentă lezională în diferite stadii de evoluție a unor nefropatii tubulo-interstițiale primare sau secundare. În pielonefrita acută predomină infiltratul cu polimorfonucleare (fig. 21), în timp ce în pielonefrita cronică predomină infiltratul limfocitar. În nefritele interstițiale acute se găsește un infiltrat inflamator polimorf constituit din limfo-plasmocite, histiocite și imunoblaste (fig. 22, 23). În transplantarea renală infiltratul inflamator constă din limfocite mari, imunoblaste și din rare plasmocite și limfocite mici. În general, infiltratul inflamator cu limfocite mari, plasmocite și imunoblaste, sugerează existența unui proces inflamator imunologic activ, pe cînd prezența predominantă a unui infiltrat cu limfocite mici sugerează o componentă reziduală a unei inflamații inactive. În pielonefritele la

Scanned with OKEN Scanner

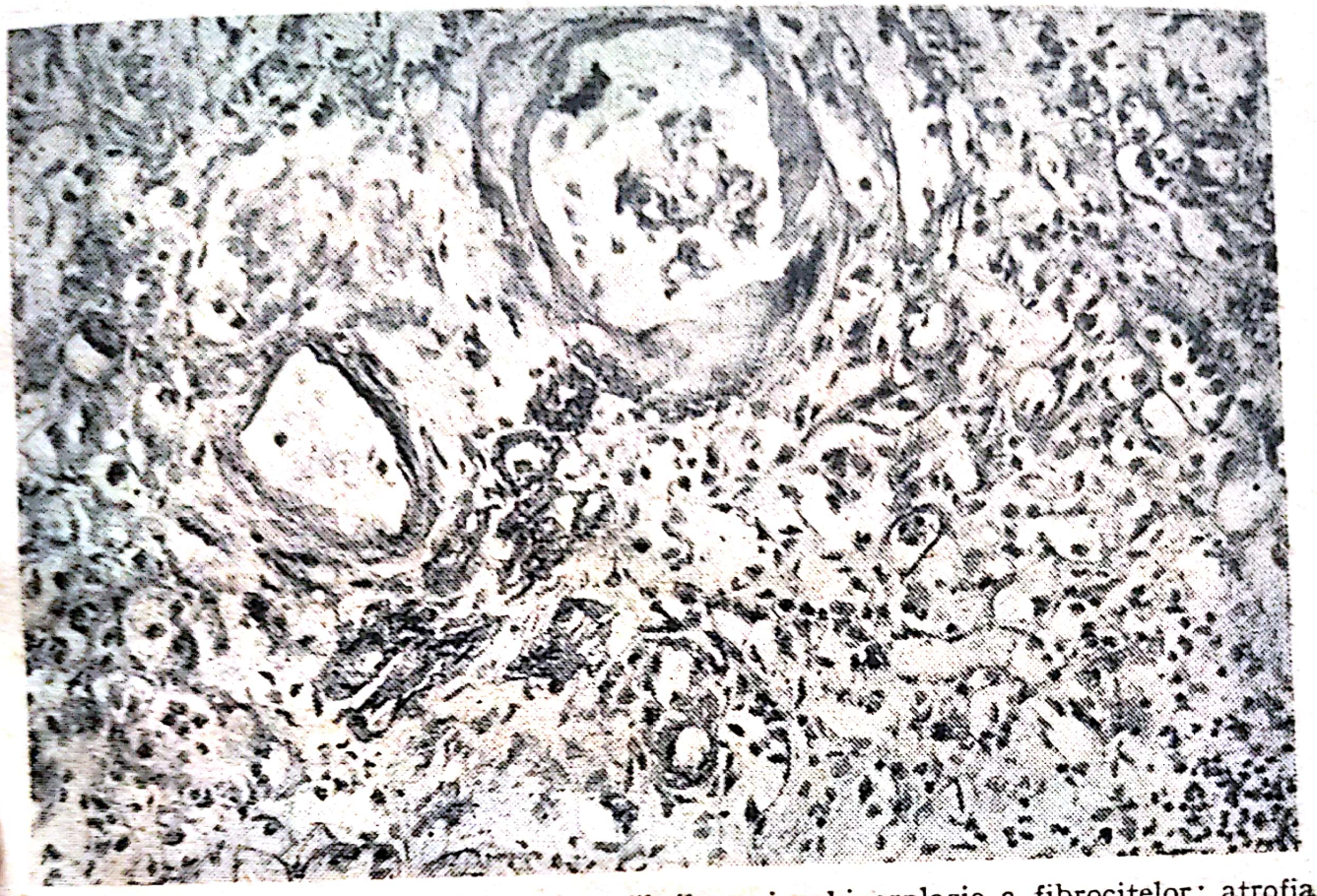


Fig. 20 — Fibroză cu bogate complexe fibrilare și o hiperplazie a fibrocitelor; atrofia tubilor

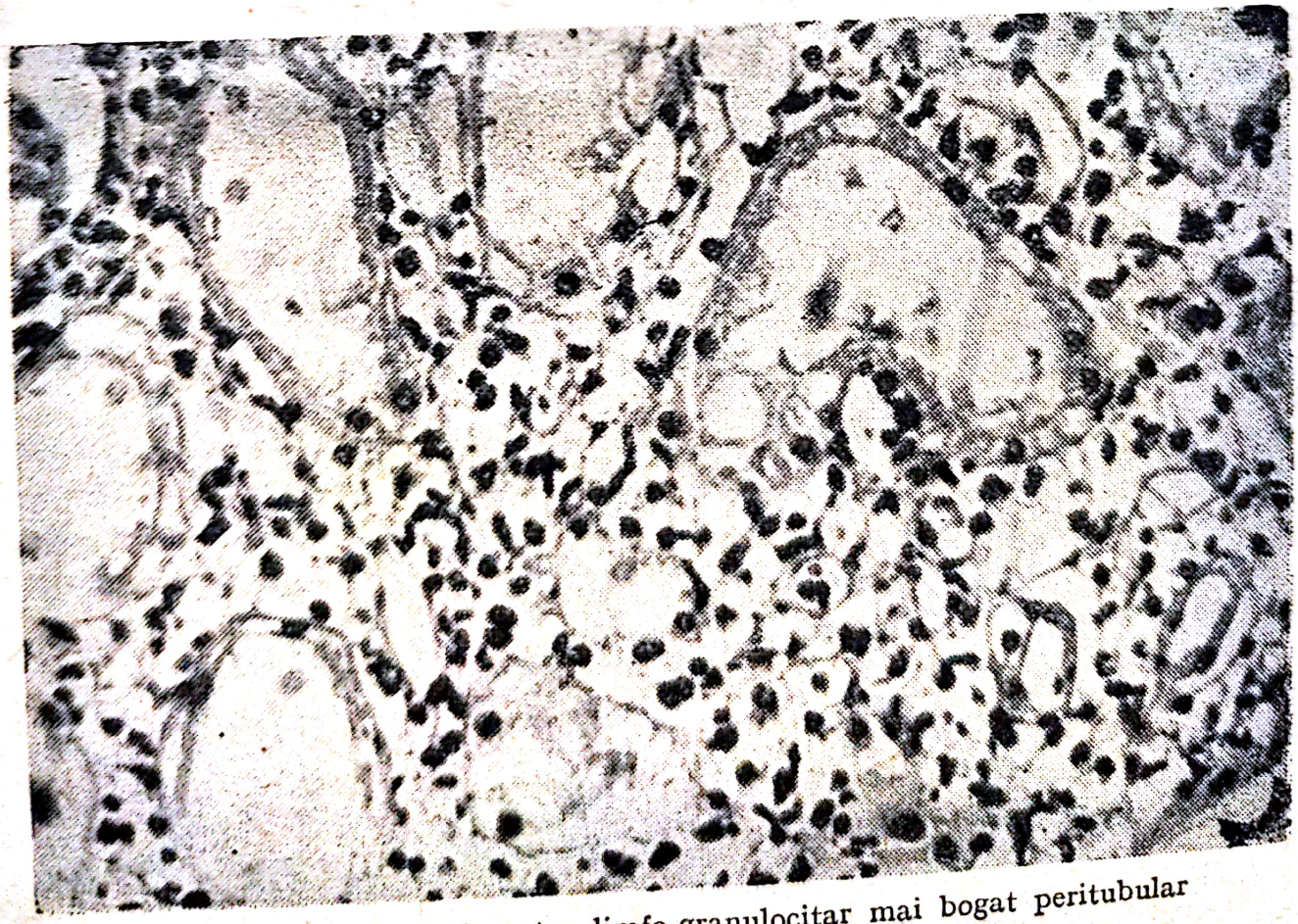


Fig. 21 — Infiltrat inflamator limfo-granulocitar mai bogat peritubular

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 22 — Infiltrat limfoplasmocitar și granulocitar difuz interstițial și peritubular

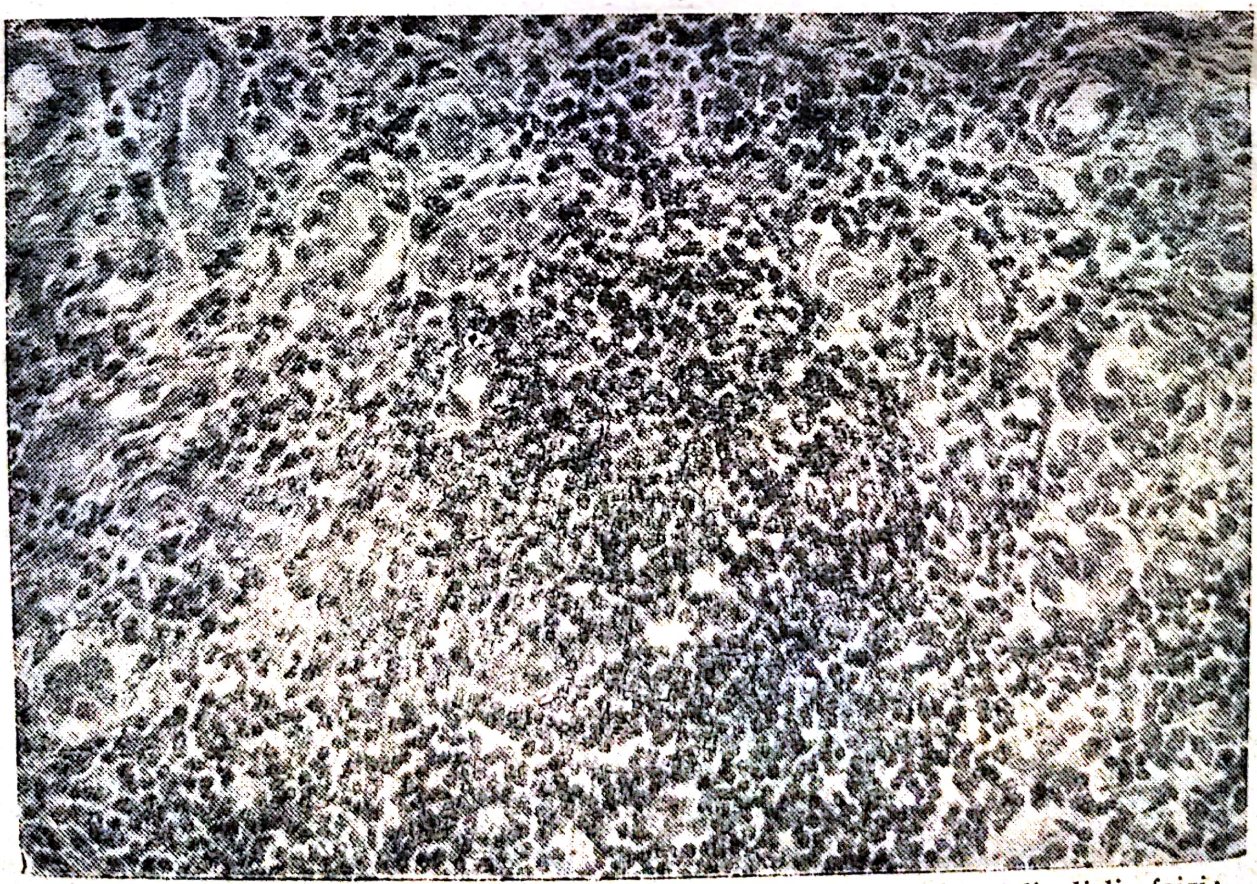


Fig. 23 — Infiltrat limfoplasmocitar interstițial cu formarea de foliculi limfoizi; atrofii tubulare

Scanned with OKEN Scanner

copil se pot observa foliculi limfoizi în interstițiul renal, unii cu centrii germinativi caracteristici, constituiți din germinocite și germinoblaste cu o citoplasmă bogată în poliribozomi, mitocondri și aparat Golgi. În transplantarea renală, în pielonefrita xantomatoasă, ca și în unele forme de glomerulonefrite cronice se întîlnesc, în interstițiu, celule spumoase, dispuse în jurul membranei bazale tubulare, avînd probabil origine epitelială. Interstițiul renal poate fi sediul unor depozite de calciu, cristale de urați, cistină sau a unor depozite de amiloid.

Aspecte de histopatologie a vaselor renale. Modificările structurale ale vaselor renale pot fi primare sau secundare. Leziunile histologice pot interesa una sau mai multe componente ale peretelui vascular (endoteliu și spațiul subendotelial, membrana bazală și/sau miocitele).

Modificările *celulelor endoteliale* se manifestă prin tumefierea nucleului și a citoplasmei, producînd diferite grade de obstrucție a lumenului capilarelor (fig. 24 A). Un aspect de tumefiere excesivă a celulelor endoteliale (endotelioză) se întîlnește în cursul preeclampsiei. Aspectul de celule endoteliale cu citoplasma spumoasă se remarcă în stări de hiperlipidemie, diabet zaharat, sindrom nefrotic și altele (fig. 24 B). Celulele endoteliale cu aspect spumos au o distribuție local-segmentară și, mai rar, difuză sau globală. În microscopie electronică se constată o hipertrofie a endoteliilor și o creștere a reticolului endoplasmatic. Hipertrofia endoteliilor poate să persiste o lungă perioadă de timp în unele nefropatii glomerulare. Celulele endoteliale au o mare capacitate de regenerare și de adaptare la diversele noxe și condiții hemodinamice modificate. Intumescența prin hiperhidratare a celulelor endoteliale este o reacție nespecifică de răspuns la acțiunea diferiților agenți patogeni și îndeosebi la stările de hipoxie renală.

Membrana bazală endotelială poate prezenta aspecte de îngroșare, omogenizare sau stratificare lamelară ; îngroșarea este urmarea fie a tumefierii proprii, fie a producerii de material membranoid de către celulele endoteliale, sub acțiunea stimulatoare a diferitelor noxe. Îngroșarea membranei bazale endoteliale printr-o stratificare lamelară pare să fie urmare a unor factori de iritație prelungită asupra celulelor endoteliale.

Spațiul subendotelial poate să apară lărgit, plin cu o matrice amorfă și resturi celulare. În unele condiții de creștere a presiunii sanguine și a permeabilității endoteliului, spațiul subendotelial include plasmă sanguină și constituenți celulari, granule fine osmiofile, depozite de proteine plasmatice, derivate de fibrină și imunocomplexe.

Miocitele peretelui vascular reacționează la acțiunea diferitelor noxe vasculare prin modificări calitative și cantitative. Miocitele își schimbă forma, devin ovale și prezintă semne de suferință celulară (vacuolizări citoplasmatice și modificări nucleare). Unele organite dispar, iar sarcoplasma ia un aspect omogen sau granular. În cele din urmă se dezintegrează sub forma unor resturi osmiofile. Regenerarea miocitelor se iden-

Scanned with OKEN Scanner

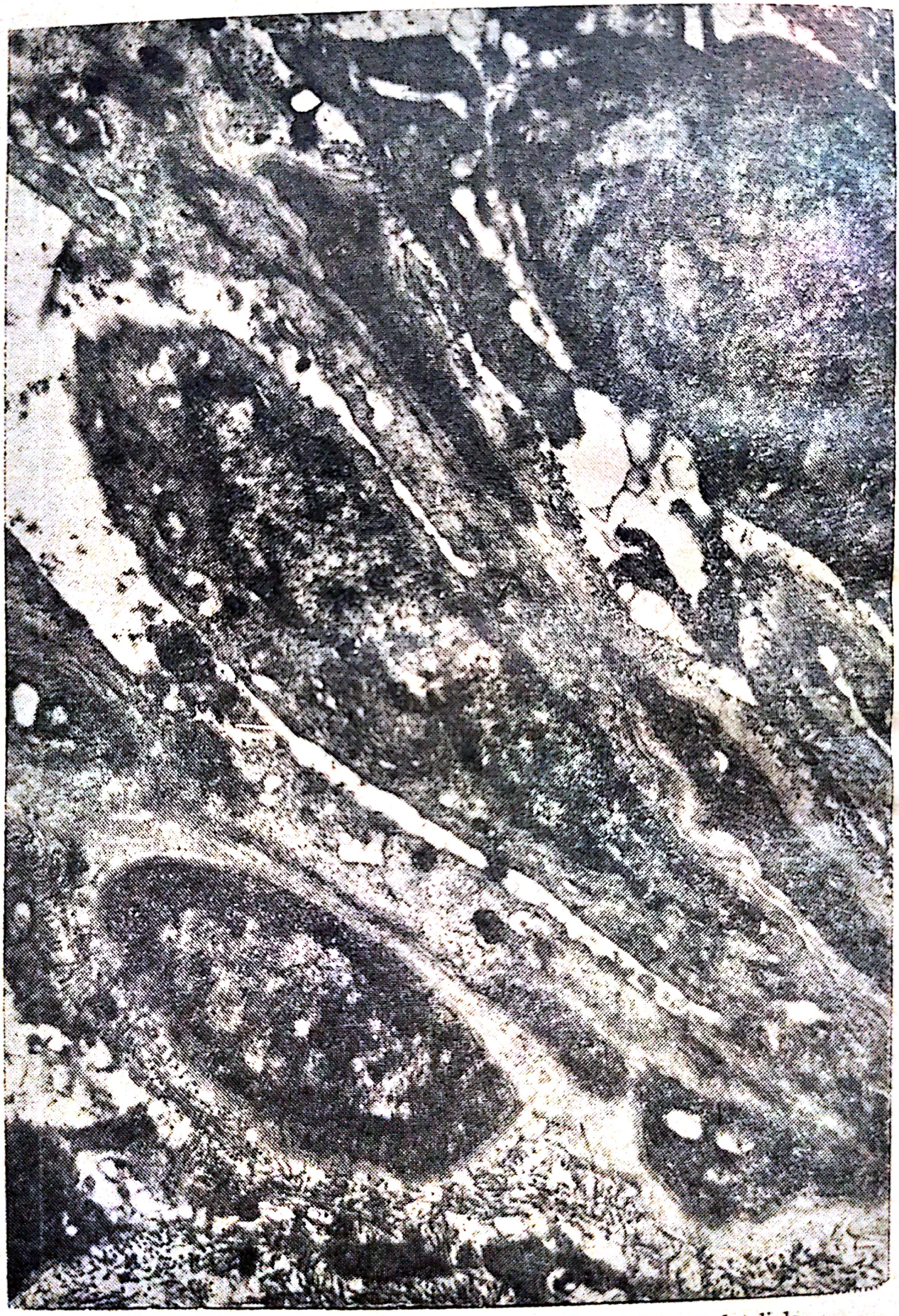


Fig. 24 A — Capilare interstiţiale cu hipertrofia celulelor endoteliale

Scanned with OKEN Scanner

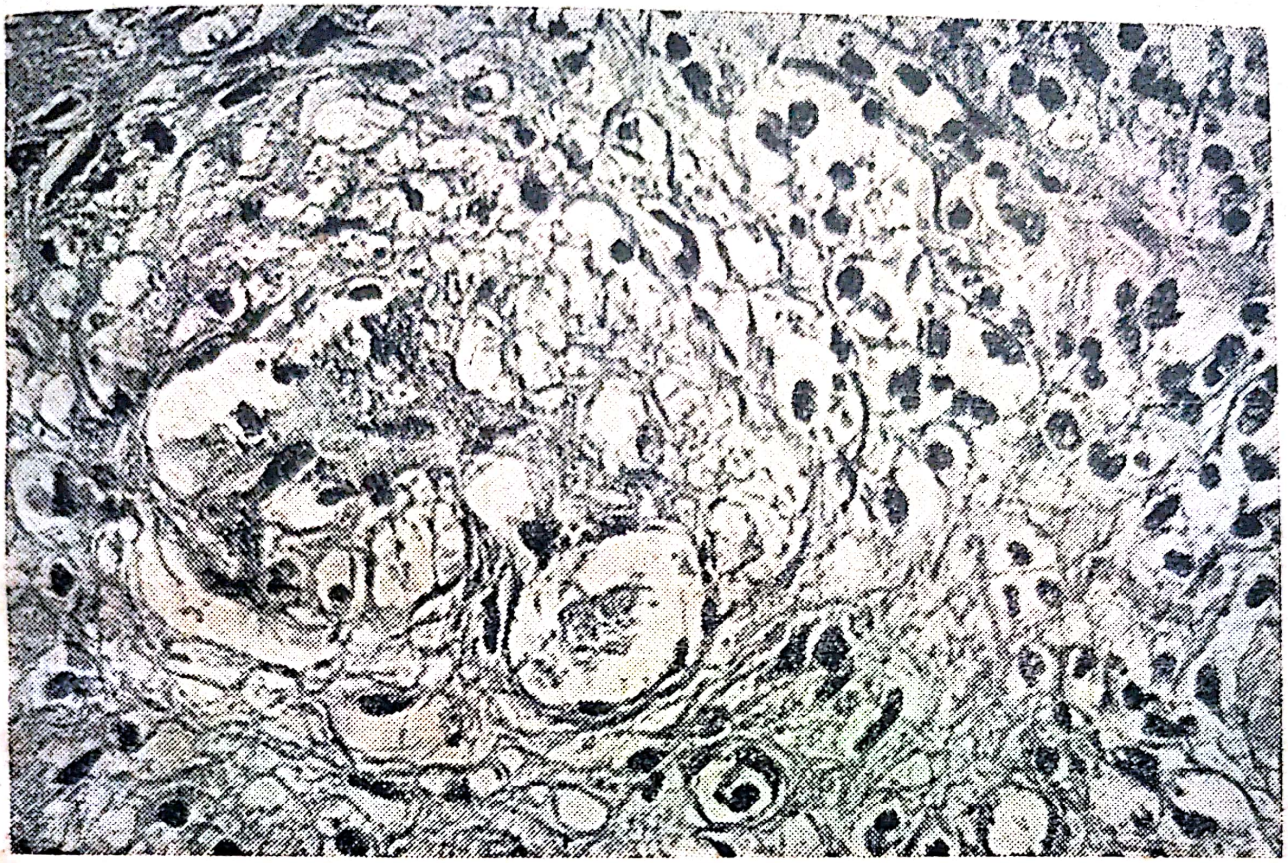


Fig. 24 B — Plaje de celule spumoase prin transformarea celulelor endoteliale cu localizare interstițială (rejet de transplant renal)

tifică prin creșterea în volum a organitelor citoplasmatice care participă în procesul de secreție și sinteză (reticulul endoplasmatic, mitocondrii, aparat Golgi), înlocuirea sarcoplasmei periferice și dispariția miofibrilelor cu apariția a numeroase procese citoplasmatice.

Tipuri de leziuni arteriolare. *Arterioloscleroza* se caracterizează prin depozite hialine (fibrinoide), sudanofile și PAS-pozitive, care se colorează în roșu cu tricrom Masson și în galben cu van Gieson. Depozitele apar inițial subendotelial cu extindere excentrică progresivă afectînd toată circumferința intimei peretelui arteriolar. Leziunile de arterioloscleroză apar într-o serie de nefropatii cronice din cursul hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat (interesînd îndeosebi arteriolele aferente ale hilului glomerular) sau în rinichiul mic granular din glomerulonefrita cronică și pielonefrita cronică.

Arteriolonecroza se definește prin necroza fibrinoidă a peretelui arteriolar, necroză cu aspect granular și slab sudanofilă, cu unele afinități tinctoriale similare cu cele din arterioloscleroză (fig. 25). Apare ca o manifestare lezională a hipertensiunii arteriale maligne, pielonefritei, glomerulonefritei sau ca urmare a unor injurii ale parenchimului renal de natură ischemică (microinfarcte).

Arteriolita este o arteriopatie de natură degenerativ-inflamatorie care se întîlnește în cursul purpurei Schönlein-Henoch, lupusului erite-

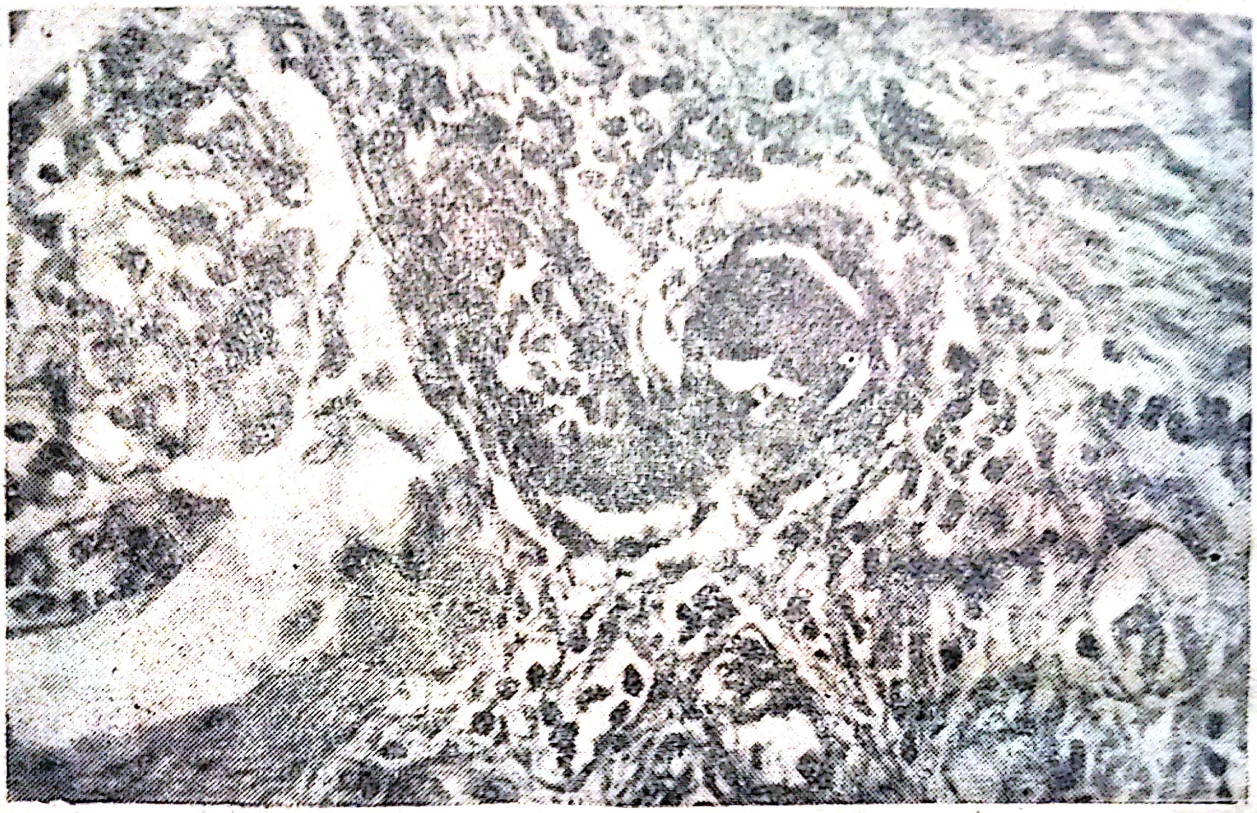


Fig. 25 — Arteriolonecroza arteriolelor hilului glomerular

matos sistemic, granulomatozei Wegener, sindromului Goodpasture, crioglobulinemiei și rejetului acut al transplantului renal. Leziunile inflamatorii ale peretelui arteriolar pot să fie asociate cu focare de necroză fibrinoidă ale peretelui vascular (fig. 26). Proliferarea celulelor endote-

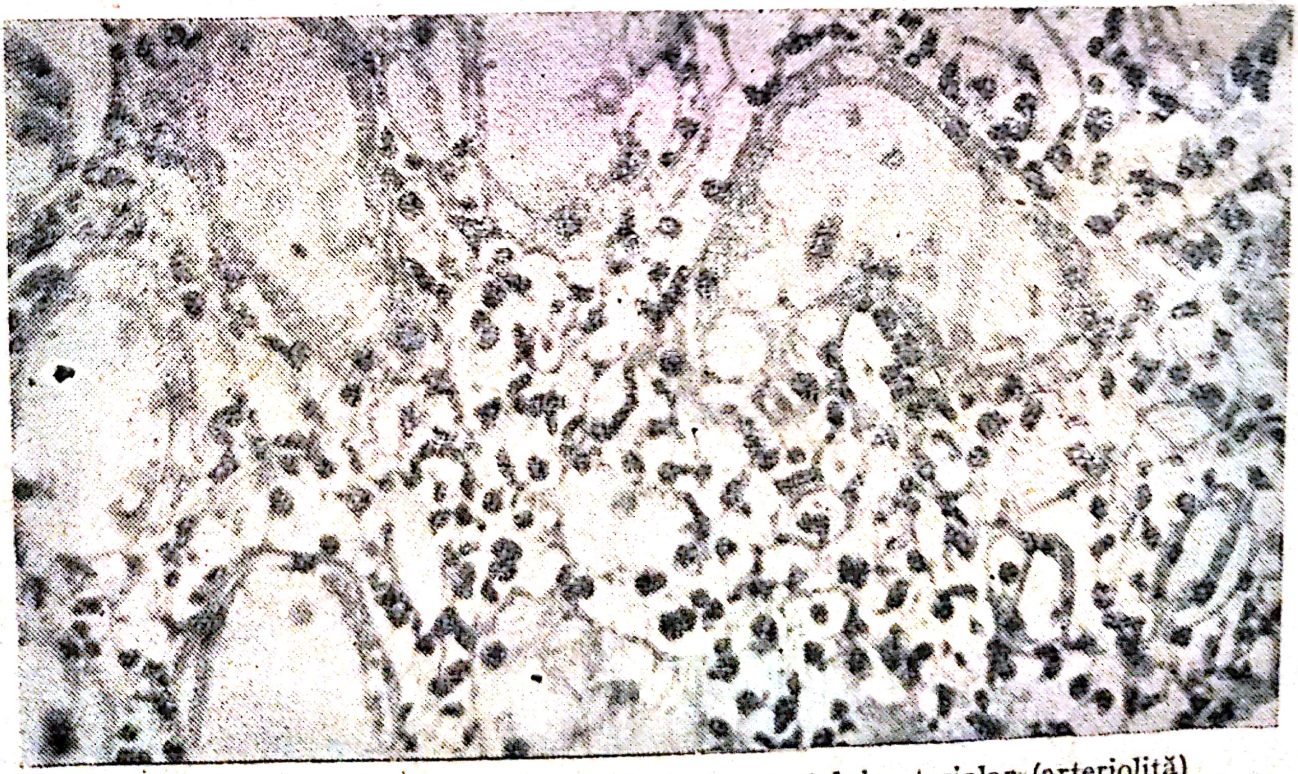


Fig. 26 — Arteriolonecroză cu inflamația peretelui arteriolar (arteriolită)

Scanned with OKEN Scanner

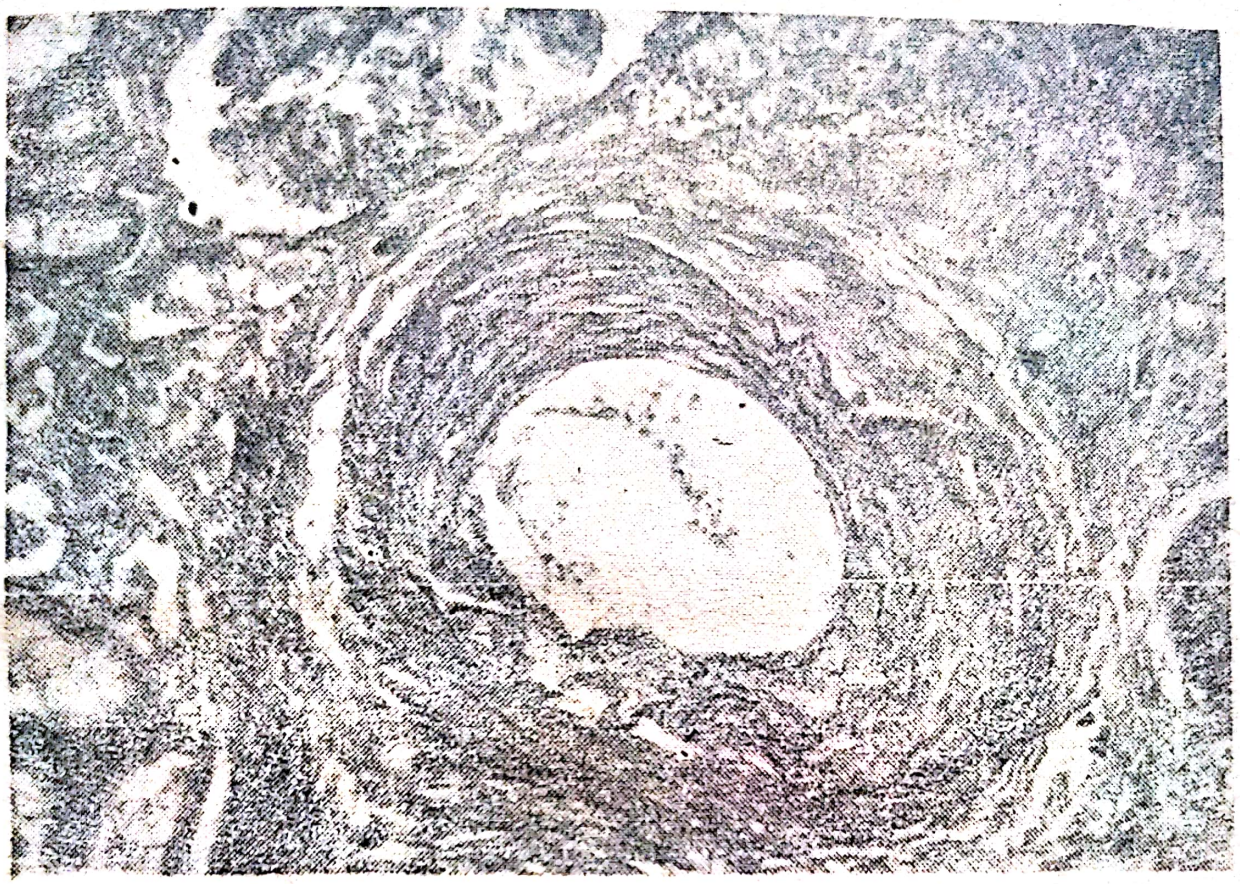


Fig. 27 — Arterioscleroză cu îngroșarea peretelui arterial, fragmentarea membranei elastice interne și atrofia stratului muscular

liale și a miocitelor mediei poate duce la formarea de structuri glomeruloide. În lupusul eritematos diseminat s-au semnalat, în capilarele peritubulare, depozite de material electrono-dense, realizînd aspecte de wire-loops extraglomerular.

Tipuri de leziuni arteriale. *Arterioscleroza* este o arteriopatie neateromatoasă, caracterizată printr-o îngroșare difuză a intimei peretelui arterial, cu fragmentarea membranei elastice interne și atrofia structurilor mioelastice (fig. 27). În grosimea intimei se remarcă fibre de colagen, cu un spor de substanță fundamentală, incluzînd celule musculare netede, fibroblaști și incluziuni lipidice. Hipertensiunea arterială constituie un factor agravant și accelerant al modificărilor fibrocolagene și regresive de la nivelul peretelui arterial.

Elastoza arterială reprezintă o scleroză hiperplazică a peretelui arterial, fiind deseori asociată cu arterioscleroza. Caracteristică este hiperplazia și îngroșarea fibrelor elastice. Se întîlnește în cazurile de hipertensiune severă (fig. 28).

Fibroelastoza idiopatică se caracterizează prin îngroșarea segmentară a mediei cu plăci de fibroză și neogeneză de fibre elastice. În microscopie electronică apar modificări degenerative ale miocitelor și o rețea densă de fibre elastice.

Scanned with OKEN Scanner

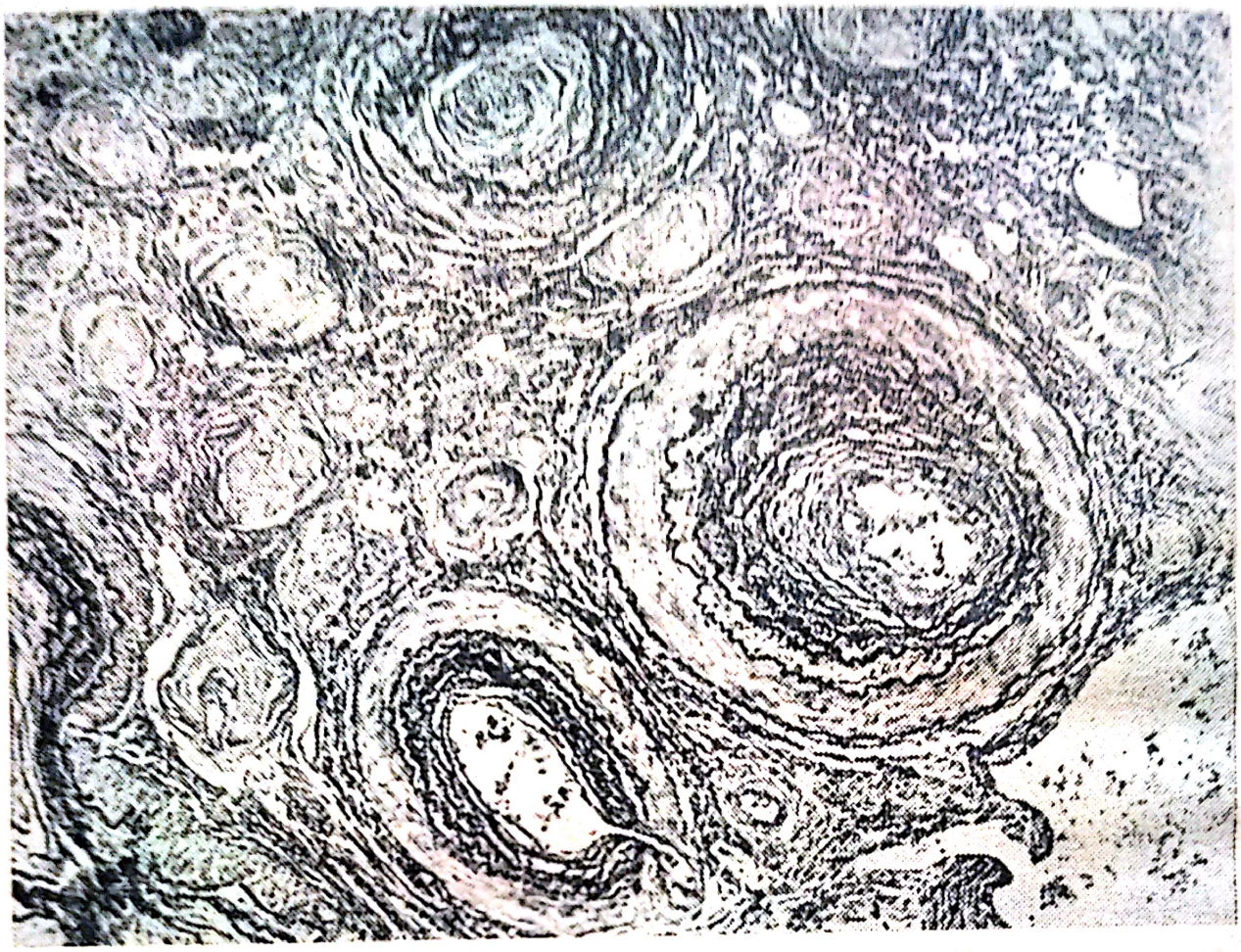


Fig. 28 — Marcată îngroșare a intimei arterelor cu hiperplazia fibrelor elastice și de colagen (Heptinstall)

Fibroza intimei reprezintă, în general, o reacție de adaptare la reducerea severă a patului vascular periferic și a circulației sanguine. Histologic se remarcă un țesut fibrocolagen dens hipocelular în grosimea intimei. În stadiile precoce ale leziunii, spațiul subendotelial este considerabil lărgit și edemațiat. Ulterior miocitele suferă modificări regresive și transformări de tip fibrocitar-fibroelastic. Media apare atrofiată mai ales în arterele de calibru mai mic.

Inflamația arterelor (arterita) se manifestă prin infiltrate limfoplasmocito-histiocitare în grosimea peretelui vascular, cu proliferarea celulelor parietale. Se întîlnește în vasculopatia rejetului acut al transplantului renal, periarterita nodoasă, arterita cu celule gigante Horton și în alte forme de arterită. În periarterita nodoasă, în faza acută, reacțiile inflamatorii ale peretelui arteriolar se însoțesc de necroze segmentare ale mediei îndeosebi ale arterelor arcuate și interlobulare. Zonele de necroză sînt infiltrate cu numeroase eozinofile. Infiltratul inflamator acut poate forma manșoane perivasculare.

Tromboza vaselor renale se poate întîlni în coagularea intravasculară diseminată, septicemii, stări de șoc, sindromul hemolitic-uremic și microangiopatia trombotică. Trombii recenți au aspect de trombi

Scanned with OKEN Scanner

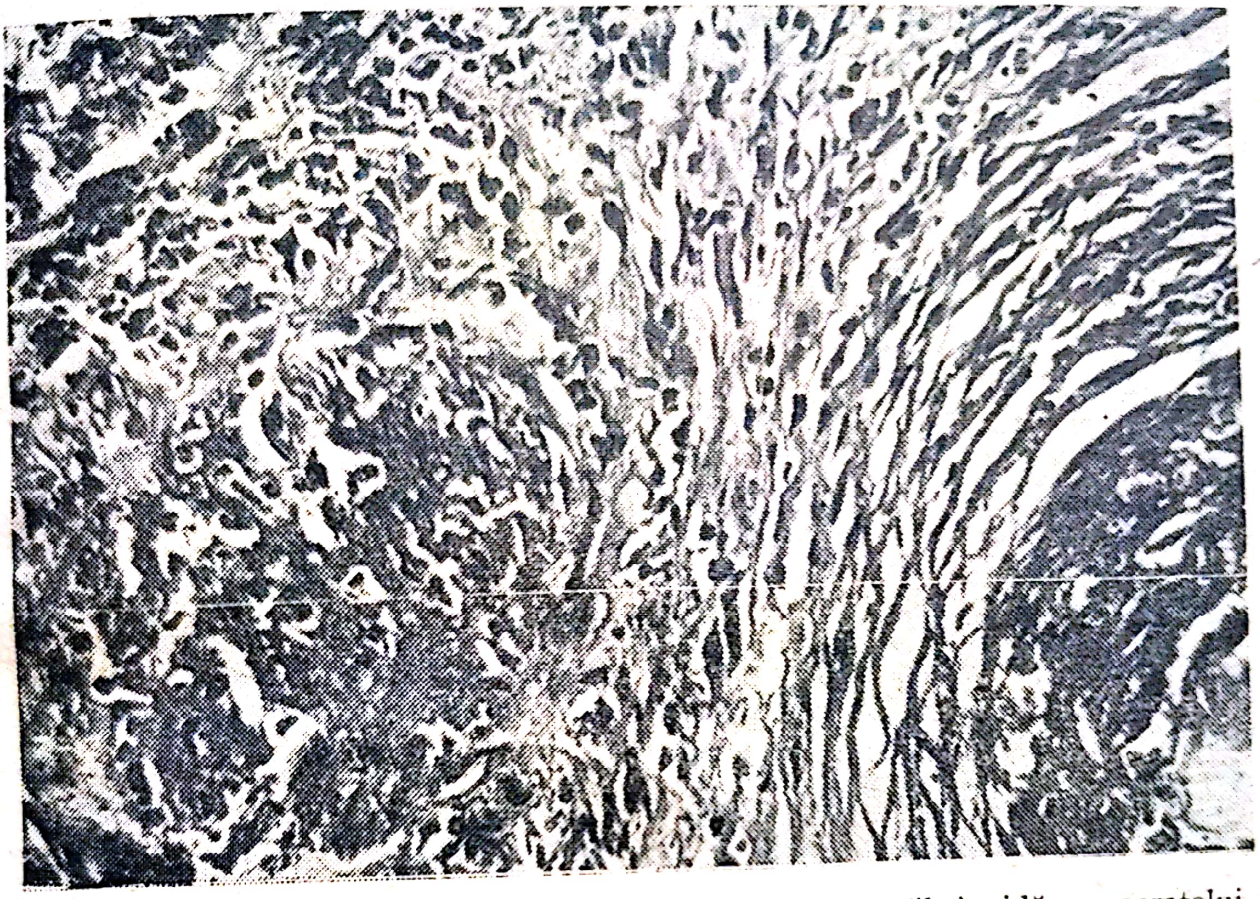


Fig. 29 — Arterită acută a arterelor arcuate cu necroză fibrinoidă a peretelui arterial cu inflamație acută transmurală și perivasculară

hialini sau fibrinoizi, la nivelul vaselor intrarenale mici, sau de trombi albi de conglutinare, la nivelul vaselor intrarenale mai mari (fig. 29).

Imunofluorescența în nefropatiile tubulo-interstițiale. *Tubii.* Incluziunile citoplasmatice de material proteic sau glicoproteic (fibrinoid, hialin) la nivelul nefrocitelor apar, în general, pozitive pentru: IgG, IgM, IgA și C_3. Cilindri tubulari prezenți în numeroase tipuri de NTI conțin: IgG, IgM, IgA, IgE și C_3. Suprafața epiteliului tubilor distali este, uneori, sediul unor depuneri granulare fine de IgA, în diferite condiții patologice: transplantarea renală, infecții virale cu AgHBs, herpes-virus sau citomegalovirus. Depozite similare s-au semnalat și în lupusul eritematos diseminat și purpura Schönlein-Henoch. Atît în nefropatiile glomerulare, cît și în NTI, membrana bazală tubulară poate fi sediul unor depozite granulare sau liniare de IgM și C_3. Modificările degenerative ale membranei bazale tubulare (îngroșări, segmentări) ar explica, prin instalarea tulburărilor de permeabilitate, acumularea unor proteine cu o greutate moleculară mare, de tipul IgM.

Interstițiul. În infiltratul limfo-plasmocitar s-a demonstrat prezența de IgM și IgG. Creșterea imunoglobulinelor și a fibrinogenului s-a remarcat în edemul interstițial și în rejetul acut și cronic al transplantului renal.

Scanned with OKEN Scanner

Crioglobulinemia monoclonală așa-zis „esențială" și monoclonală „secundară" poate să devină aparentă în bolile autoimune cu afectare renală (plasmocitom și boala Waldenström, limfomul malign, periarterita nodoasă, lupusul eritematos diseminat, artrita reumatoidă și altele. Modificările renale se caracterizează îndeosebi prin trombi proteici și leziuni degenerativ-inflamatorii. Trombii proteici tipici se întîlnesc în plasmocitom și boala Waldenström și obstruează capilarele glomerulare și vasele renale. În fazele mai avansate, datorită unor episoade repetate de tromboze intravasculare, se dezvoltă o nefrită interstițială cronică. Alte leziuni care se întîlnesc sînt: necroze fibrinoide ale pereților vasculari, arterite, inflamații perivasculare cu formarea de granuloame inflamatorii cu limfo-plasmocite și granulocite și vascularită renală asociată de obicei cu o vascularită cutanată.

Vasele renale. Într-un mare număr de cazuri de nefropatii tubulointerstițiale se evidențiază, îndeosebi la nivelul arteriolelor, depuneri de IgM și C_3. Arteriolopatiile renale din inflamații interstițiale, diabet și ischemie prezintă o imunofluorescență pozitivă, incluzînd IgM și C_3. Imunofluorescența pozitivă se întîlnește frecvent și în arterele din transplantul renal (vasculopatia de transplant).

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 2

FIZIOLOGIA TUBILOR ȘI INTERSTIȚIULUI RENAL

Poate mai mult decît în orice alte boli renale, pentru înțelegerea nefropatiilor tubulo-interstițiale (NTI) este indispensabil să se pornească de la cunoașterea funcției renale normale și patologice. Deoarece NTI au, de regulă, un tablou clinic sărac sau nespecific, anumite manifestări de disfuncție tubulară pot fi utile în orientarea diagnosticului. În acest capitol vor fi prezentate datele principale asupra funcției nefronului, domeniu în care ultimele decenii au adus progrese considerabile prin aplicarea în nefrologie a metodelor și principiilor actuale ale științelor fundamentale.

Rinichiul este indispensabil menținerii vieții și stării de sănătate. Funcțiile rinichiului sînt multiple, dar rolul său esențial este de a excreta un mare număr de substanțe solvite și apa, care pătrund zilnic în componenta lichidiană a organismului, fie prin ingestie alimentară, fie prin activitate metabolică. Rinichiul contribuie în mod hotărîtor la reglarea volumelor și compoziției mediului intern în limite compatibile cu viața și la excreția produșilor de degradare metabolică (uree, acid uric și creatinină). În plus el intervine în sinteza mai multor hormoni, în degradarea metabolică a unor polipeptide, între care și hormoni (eritropoietină, renină, angiotensină, prostaglandine, kalicreină-chinină, 1,25(OH), colecalciferol), în menținerea presiunii sanguine normale, în procese metabolice intermediare (cum este sinteza glucozei prin neoglicogeneză), în utilizarea acizilor grași ca substrat de energie pentru procesele care trebuie permanent efectuate de către rinichi, ca și în eliminarea toxinelor, medicamentelor și metaboliților lor. Rolul vital al rinichiului este îndeplinit în primul rînd prin *formarea și eliminarea urinii*. Formarea urinii se realizează printr-un proces complex, la care participă întreg nefronul. În activitatea diverselor segmente ale nefronului au fost precizate corelații remarcabile care justifică pe deplin denumirea de *viscus elegantissimum*, dată rinichiului de vechii anatomiști.

Prima etapă în formarea urinii are loc la nivelul glomerulilor, unde se ultrafiltrează plasma, care parcurge capilarele glomerulare. Filtratul

Scanned with OKEN Scanner

glomerular pătrunde apoi în segmentele succesive ale tubilor renali, unde se produce a doua etapă a formării urinii, constînd în modificarea treptată și profundă a volumului și compoziției fluidului tubular, printr-un proces complex de reabsorbție și secreție care, în final, transformă fluidul tubular în urina definitivă.

2.1. Ultrafiltrarea glomerulară

Ultrafiltrarea glomerulară este un proces pur fizic, prin care apa și substanțele solvite în plasmă trec din sînge în spațiul capsular glomerular. Bariera de filtrație este constituită din cele trei straturi ale peretelui capilar: *stratul endotelial*, filtru grosolan, care opune doar o slabă rezistență trecerii moleculelor celor mai mari; *membrana bazală a capilarelor glomerulare (MBG)* care acționează ca o membrană semipermeabilă, cu rol important permițînd trecerea moleculelor, cu o rază pînă la 60 Å, dar reținînd moleculele mai mari; *diafragmul* situat la nivelul pedicelelor podocitare *(slit-membrane)*, filtrul cel mai restrictiv, care poate împiedica aproape complet trecerea moleculelor cu rază de 44 Å sau mai mare.

Modul în care substanțele macromoleculare din plasmă străbat peretele capilar depinde de mai mulți factori: *mărimea moleculelor* (substanțele cu greutate moleculară mică, pînă la 40 000, traversează ușor peretele capilar glomerular, pe cînd cele cu greutate apropiată de 68 000 se filtrează doar într-o proporție redusă față de concentrația lor plasmatică); *forma moleculelor* (cele elipsoidale sînt filtrate mai ușor decît cele sferice); *factorii hemodinamici* (în număr de patru: — rata inițială a fluxului plasmatic glomerular; — diferența de presiune hidrostatică transcapilară; — concentrația proteinelor plasmatice în arteriola aferentă; — coeficientul de ultrafiltrație al capilarelor glomerulare, care este în funcție de proprietățile hidraulice ale MBG și de aria suprafeței capilare efective, disponibilă pentru ultrafiltrație); *interacțiunile electrostatice* dintre macromoleculele circulante încărcate electric și componentele structurale anionice *(glycosialproteine)* prezente în toate straturile peretelui capilar glomerular. Prezența acestor sarcini negative fixe este un factor important în eficiența filtrului glomerular. Trecerea macromoleculelor cu sarcini negative este împiedicată deoarece ele întîlnesc forțe de respingere acționînd în direcție opusă fluxului solventului, în timp ce, dimpotrivă, trecerea moleculelor cu sarcini pozitive este favorizată, ele fiind atrase înspre spațiul capsular.

Rata filtrației glomerulare este mult superioară fluxului analog care se efectuează prin pereții majorității capilarelor sanguine din organism. Într-un minut, prin rinichi trece o cantitate de 1 200 ml sînge (flux sanguin renal (FSR)), ceea ce corespunde cu 600 ml plasmă (flux plasmatic renal (FPR)). Din această cantitate glomerulii filtrează apro-

Scanned with OKEN Scanner

ximativ 120 ml/min, ceea ce corespunde la 180 l/24 h, în timp ce urina finală eliminată zilnic este în medie doar de 1,5 l.

Mărimea filtrației glomerulare (FG) se determină pe baza noțiunii de clearance (coeficient de epurare plasmatică). Fiecare substanță are un clearance propriu, în raport cu felul în care este filtrată de glomeruli și apoi reabsorbită sau secretată la nivelul tubilor. Ca substanță exogenă de referință se utilizează inulina, care este filtrată în totalitate și nu suferă nici reabsorbție, nici secreție tubulară. Clearance-ul inulinei oglindește astfel filtrația glomerulară (FG) și este de aproximativ 120 ml/min. În practică, valoarea FG se apreciază prin clearance-ul creatininei, substanță endogenă care se poate determina simplu și rapid, precum și prin clearance-ul ureii. Fluidul glomerular care pătrunde în prima porțiune a tubului contort proximal are o compoziție similară cu cea a plasmei, conținînd toți constituenții micromoleculari, dar avînd o cantitate minimă de proteine (100—300 mg/l). Ultrafiltratul glomerular este izotonic, cu o concentrație osmolară de aproximativ 300 mEq/kg.

Activitatea tubulară este cea care conferă rinichiului capacitatea de a elabora o urină mai concentrată sau mai diluată decît plasma, în funcție de variațiile ingestiei de apă și solviți, precum și de activitatea metabolică a organismului. Procesul prin care se elaborează volumul și compoziția finală a urinii este constituit, în esență, de transportul selectiv al apei și solviților prin pereții diverselor segmente ale nefronului. Segmentele tubulare sînt diferite ca structură și funcție. Ele sînt dispuse în serie, activitatea fiecăruia depinzînd în parte de modificările fluidului tubular în segmentele precedente.

După sensul în care se desfășoară transportul se deosebesc două funcții tubulare fundamentale: reabsorbția și secreția. *Reabsorbția* este definită drept transportul unei substanțe din lumenul tubular în sîngele capilarelor peritubulare. *Secreția* este transportul în direcție opusă, din sînge sau din celulele tubulare în lumenul tubular. Reabsorbția și secreția se referă doar la sensul procesului de transport tubular, fără a indica mecanismul acestuia. Eliminarea finală a unei substanțe prin urină este denumită *excreție urinară*.

2.2. Transportul tubular

Atît în reabsorbția, cît și în secreția substanțelor electrolitice și neelectrolitice intervin o serie de *mecanisme generale*, la care participă componente celulare și forțe impuse. După mecanismele care acționează se deosebesc două tipuri de transport tubular:

transport pasiv, în care deplasarea substanței prin peretele tubular se face sub acțiunea unei forțe fizice, de-a lungul unui gradient de potențial existent (gradient electrochimic, de presiune osmotică sau de presiune hidrostatică);

Scanned with OKEN Scanner

transport activ, în care se realizează un transfer de substanță împotriva unui gradient, proces care necesită un consum de energie la locul transportului.

Cele două tipuri de transport tubular pot interveni atît în reabsorbție, cît și în secreție, deseori fiind chiar asociate între ele. Transportul activ al sodiului, împreună cu clorul și bicarbonatul joacă un rol dominant stabilind o forță care intervine în reabsorbția pasivă a apei. La rîndul său, fluxul apei în afara tubului face ca în lumenul tubular să crească concentrația anumitor solviți, iar gradientul astfel format favorizează reabsorbția acestor solviți, așa cum este cazul ureii.

Procesul de transport al diverselor substanțe la nivelul segmentelor succesive ale nefronului, este un fenomen extrem de complex, care depinde de: activitatea membranelor celulare tubulare; activitatea celulelor epiteliale tubulare; particularitățile moleculare ale substanțelor transportate; tipul proceselor care intervin în mecanismele transportului tubular.

2.2.1. Membranele celulare tubulare

Bariera prin care se face deplasarea oricărei substanțe care suferă un transport tubular este reprezentată de *membranele plasmatice ale celulelor*. Transportul prin aceste membrane depinde de permeabilitatea lor și de prezența unor unități de transport specializate (substrat specific, receptori, proteine de transport). Permeabilitatea membranelor este selectivă și variază în funcție de modificările metabolismului celular și de condițiile mediului extracelular. Un rol important în organizarea și activitatea membranelor îl joacă constituția lor în apă și în componente lipido-protidice.

Molecula de apă nu este liniară (H—O—H). Atomul de O cu cei doi atomi de H formează un unghi de 105°, sarcina electrică fiind astfel distribuită asimetric. Rezultă un dipol relativ mare, ceea ce permite ionilor cu sarcini opuse adăugați apei să se deplaseze mai liber și să aibă o solubilitate mai mare.

Componentele lipidice (fosfolipide, sfingolipide și colesterol) formează matricea membranei. Moleculele de fosfolipide prezintă un „cap" polar hidrofil, solubil în apă, și o „coadă" nepolară hidrofobă. Tendința grupelor nepolare ale fosfolipidelor de a fi respinse de apă în stare lichidă („efectul hidrofobic") duce la dispunerea fosfolipidelor membranei în două straturi paralele: capetele polare hidrofile se orientează înspre interfața lipid-apă, iar porțiunile hidrofobe sînt sechestrate la mijloc, între cele două fețe (fig. 30). În acest strat lipidic dublu al membranei sînt inclavate proteine avînd pe de o parte rolul de a menține orientarea fixă asimetrică a stratului dublu de lipide și, pe de altă parte rol în funcțiile biochimice ale membranei. *Proteinele membranei* sînt de două

Scanned with OKEN Scanner

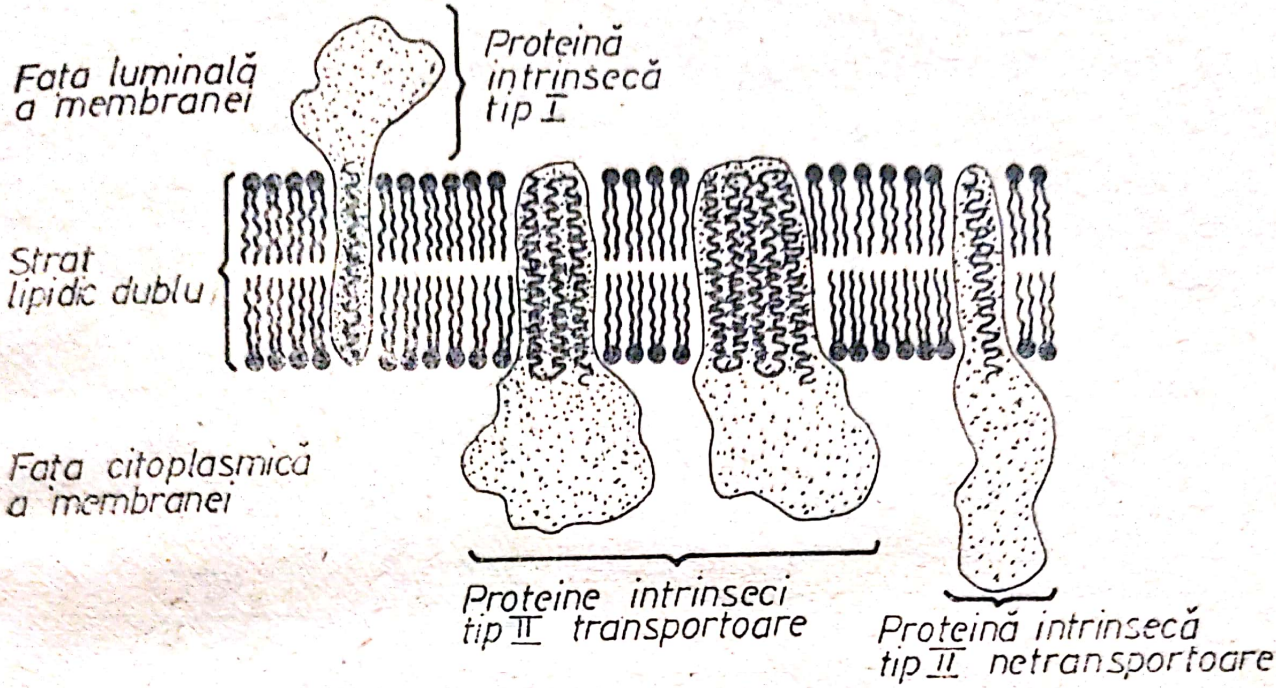


Fig. 30 — Dispoziția proteinelor „intrinseci" în stratul lipidic dublu al membranei

feluri: proteine „extrinseci", situate exclusiv spre cele două suprafețe ale membranei, și proteine „intrinseci" (de tip I și II), inclavate î,n stratul lipidic. Sinteza proteinelor de membrană este un proces complex, care este controlat genetic. O alterare a unei asemenea proteine, de exemplu prin modificarea secvenței unui aminoacid, poate avea consecințe clinico-biologice importante în cazul cînd proteina este implicată în recunoașterea unui hormon sau în transportul unui substrat metabolic.

2.2.2. Celulele epiteliale tubulare

Tipul celulelor epiteliale de-a lungul nefronului este diferit, dar toate prezintă o polarizare particulară a membranei plasmatice în partea *apicală* (sau luminală, care vine în contact cu lumenul tubular și în partea *bazal-laterală*, care privește spre interstițiul renal și spre părțile laterale ale celulelor. Compoziția acestor părți (apicală și bazal-laterală) este aparent similară în ceea ce privește conținutul în lipide și proteine, dar diferă în aranjamentul enzimelor pe care le conțin. Între proteinele intrinseci de tip II sînt incluse: a) enzime distribuite la nivelul membranei *apicale* („marginea în perie"), cum sînt: fosfataza alcalină, maltaza, trehalaza, HCO_3 —ATPaza, Mg—ATPaza, gama-glutamiltranspeptidaza; b) enzime distribuite la nivelul membranei *bazal-laterale*: Na, K-ATPaza, Ca—ATPaza, adenil-ciclaza sensibilă la PTH.

Un rol important îl joacă și spațiul dintre celulele juxtapuse *(spațiul intercelular lateral)*, precum și joncțiunea care conectează celulele alăturate la nivelul suprafeței lor apicale *(complex joncțional* sau *tight junction)* (fig. 31). Acest complex joncțional intervine în dirijarea

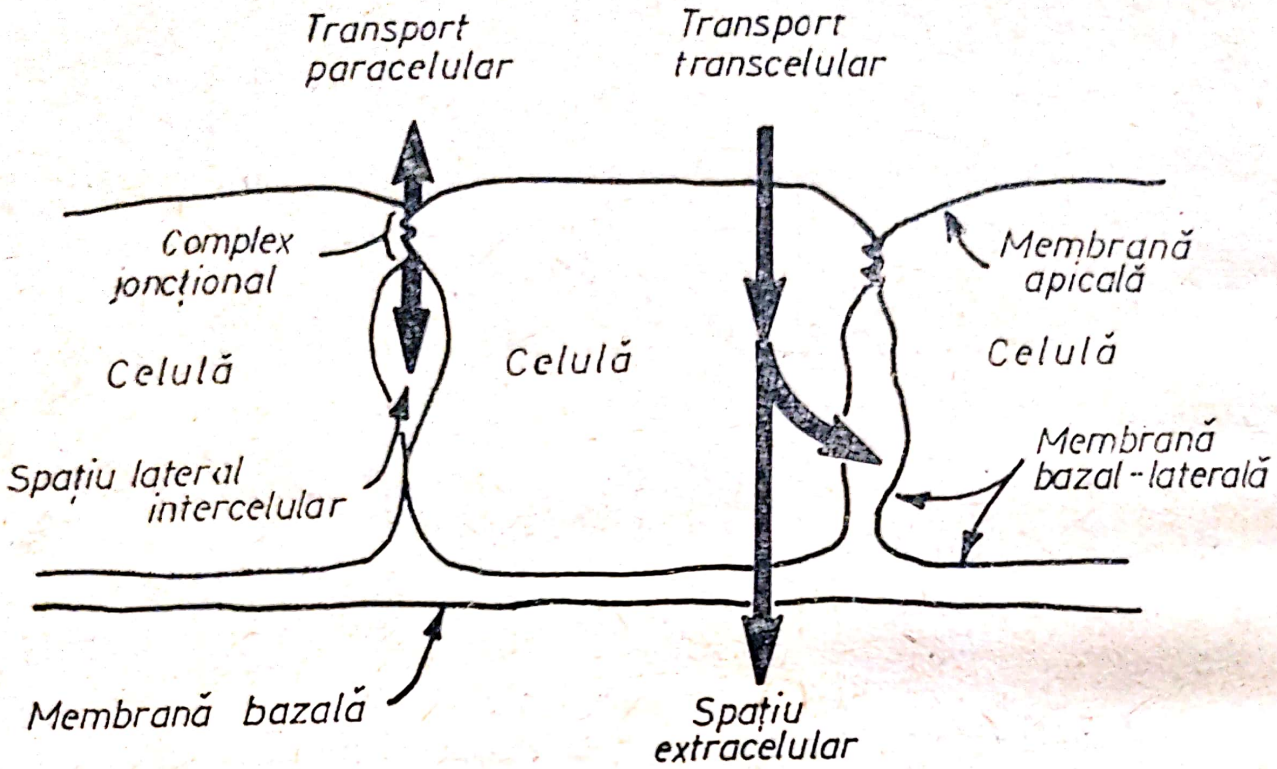


Fig. 31 — Transportul paracelular și transcelular. Complexul joncțional separă partea apicală de cea bazal-laterală a membranei plasmatice (după Hebert, S.C., Schafer, J.A., Andreoli, T.E., 1981)

transportului, fie înspre celule *(cale transcelulară)*, fie înspre spațiul lateral *(cale paracelulară)*. Dacă joncțiunea este permeabilă pentru un anumit solvit, acesta poate traversa direct spațiul intercelular lateral, fără a mai trece prin membrana apicală a celulei și prin celulă. La nivelul tubului proximal calea paracelulară este o cale principală în transportul pasiv de ioni și în fluxul de apă. Prin complexul joncțional solviții pot trece și retrograd, intervenind astfel în reglarea transportului net. În plus, datorită permeabilității diferite a joncțiunii pentru anioni și cationi se realizează un potențial electric de difuziune, care poate influența mișcarea altor ioni și poate crea astfel un flux osmotic de apă prin joncțiune. Transportul activ al sodiului, urmat de ionul de bicarbonat, din celulă în spațiul intercelular, face ca fluidul intercelular să devină hiperton. Aceasta duce la atragerea pasivă de apă și solviți din lumenul tubular și consecutiv la creșterea presiunii hidrostatice în spațiul intercelular lateral, apa și solviții fiind împinși spre spațiul peritubular (fig. 82).

Procesele de transport sînt influențate și de configurația geometrică a tubului renal. Forma de tub face ca volumul luminal să fie mic, în raport cu suprafața membranei celulare care-l înconjoară. Raportul dintre aria suprafeței și volumul celulei este în plus amplificat de invaginațiile bazale ale celulelor tubulare, iar la nivelul tubului proximal și de marginea în perie, cu microvili puternic dezvoltați. Astfel se explică posibilitatea unei modificări importante a compoziției fluidului tubular

Scanned with OKEN Scanner

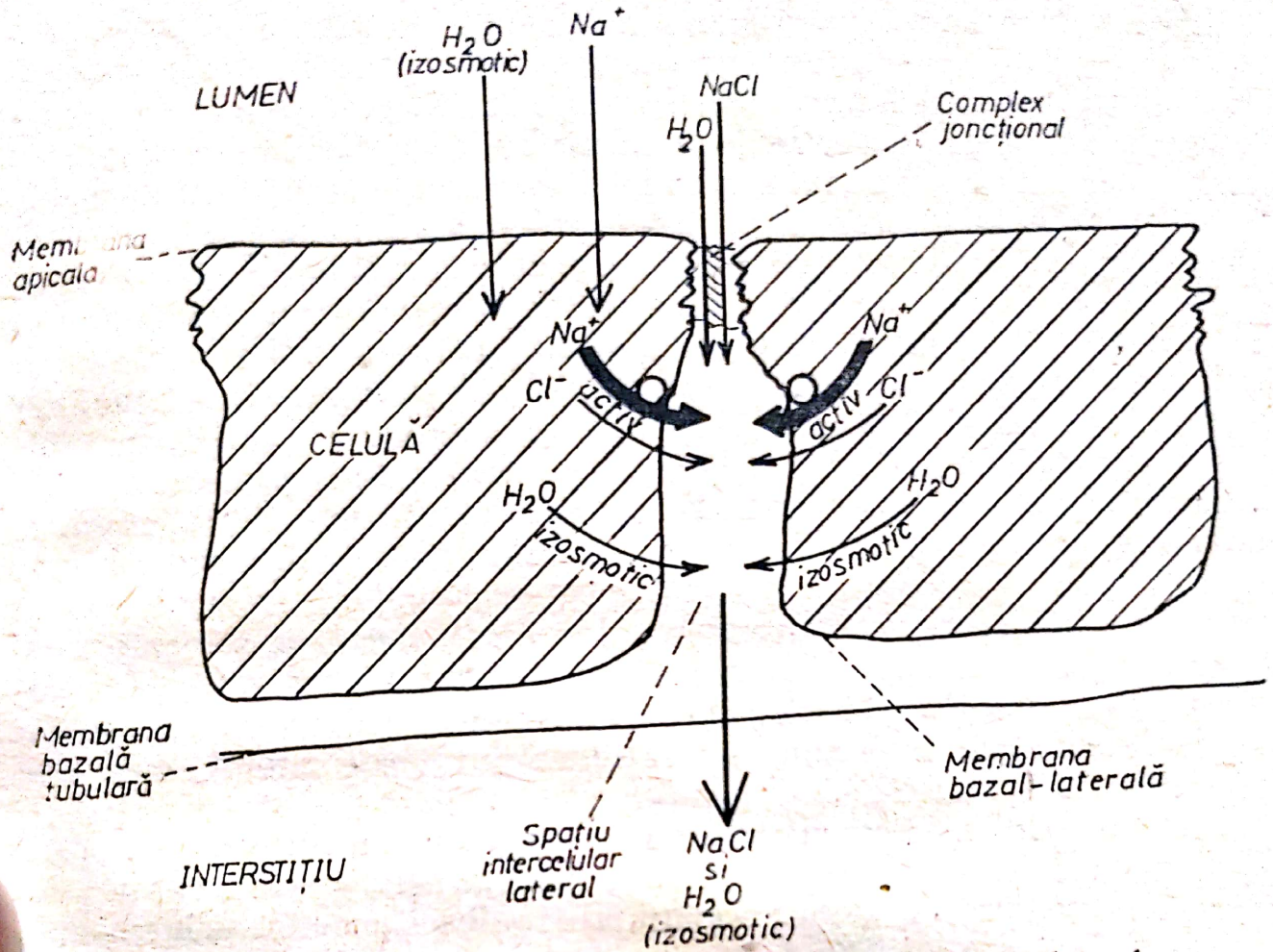


Fig. 32 — Transportul sodiului și apei în spațiul intercelular lateral

pe un traiect foarte scurt al nefronului: la mică distanță de glomerul, glucoza, bicarbonatul și aminoacizii pot fi reabsorbiți aproape complet din fluidul tubular proximal.

2.2.3. Particularitățile moleculare ale substanțelor transportate

Aceste particularități influențează procesele de transport. Intervine astfel solubilitatea în lipide: compușii nepolari hidrofobi au o mare solubilitate în lipide și pătrund mai rapid prin membrană decît compușii polari hidrofili. Intervine de asemenea și mărimea moleculelor, în sensul că penetrația este mai mare pentru solviții cu o rază moleculară mică. Mai intervine și gradul de ionizare, electroliții sub formă neionizată pene-trînd mai rapid.

2.2.4. Mecanismele transportului tubular

Mecanismele transportului tubular al apei și solviților sînt de trei tipuri: difuziunea simplă, convecția și transportul mediat.

Difuziunea simplă reprezintă mișcarea moleculelor sub influența gradientului de potențial electrochimic. Energia necesară difuziunii este

furnizată de mișcarea browniană dezordonată, expresie a energiei kinetice termice, pe care o au toate moleculele în soluție. În transportul prin difuziunea simplă a substanțelor neelectrolitice, forța care acționează este gradientul de concentrație al solvitului, de o parte și de cealaltă a membranei. În transportul moleculelor cu sarcină electrică intervine un gradient combinat (gradient electrochimic). Difuziunea poate fi considerată drept un proces de echilibrare a gradientului de concentrație. Rata de deplasare a unei substanțe este în funcție de solubilitatea sa în membrană, de grosimea membranei și de „coeficientul de difuziune" al substanței prin membrană. Difuziunea simplă nu implică o interacțiune specifică a solvitului cu membrana. În cazul electroliților mici, cum sînt sodiul și potasiul, difuziunea se poate face prin canale apoase sau „pori" ai membranei. Acești pori ar fi de fapt proteine intrinseci de membrană, de tip II, prinse în matricea lipidică și întinse între o față a membranei și cealaltă.

Convecția reprezintă fluxul în bloc *(bulk flow)* al solventului și solvitului într-o anumită direcție. Convecția este tot un proces de echilibrare dar, spre deosebire de difuziune, implică o mișcare vectorială a unui ansamblu de molecule, sub acțiunea unei forțe impuse, cum este presiunea hidrostatică.

Transportul mediat, al treilea mecanism fundamental de transport al apei și solviților, se poate realiza fie prin *difuziune facilitată*, fie prin *transport activ*, procese supuse reglării prin feedback genetic sau hormonal.

— *Difuziunea facilitată* este un proces de echilibrare determinat de gradiente de potențial electrochimic, proces care este mediat probabil de „transportori" de membrană. Acești transportori sînt proteine de membrană cu un grad mare de specificitate pentru substratul transportat. Difuziunea facilitată intervine în transportul multor solviți importanți, cum sînt: glucoza, aminoacizii și fosfatul. S-a dovedit că aceste substanțe sînt mult mai rapid transportate decît ar corespunde mărimii moleculelor și solubilității lor în lipide. Specificitatea difuziunii facilitate este legată, în primul rînd, de configurația moleculară a solvitului transportat. Mecanismele de transport a zaharurilor acționează mai rapid în cazul celor dextrogire și mai puțin rapid în cazul stereoizomerilor levogiri. În cazul aminoacizilor există, dimpotrivă, un transport preferențial pentru cei levogiri. „Transportorul" fixează pe o parte a membranei substanța de transportat și se desface de aceasta pe partea cealaltă a membranei. Nu se cunoaște precis ce se petrece cu transportorul în acest proces (difuzează prin membrană, suferă o rotație sau își modifică conformația). Numărul transportorilor fiind limitat, difuziunea facilitată este caracterizată printr-un fenomen de saturație.

— *Transportul activ* este un mecanism special de transport mediat, în care se efectuează un transfer de substanță împotriva unui gradient de potențial. Spre deosebire de mecanismele menționate, acest proces necesită energie. Se deosebesc două feluri de transport activ. Unul,

Scanned with OKEN Scanner

în care energia provine direct din metabolismul celular fiind vorba de un transport activ „primar", de exemplu transferul activ al sodiului în afara celulei și al potasiului în direcție opusă; un al doilea, în care energia provine din cuplarea fluxului unui solvit cu fluxul unei alte substanțe, transportată cu ajutorul metabolismului celular, fiind vorba de transport activ „secundar". Deplasarea celor doi solviți în cauză se poate face în aceeași direcție („cotransport") sau în direcție opusă („contratransport").

Transportul activ implică un „transportor" și se caracterizează prin *specificitate stereochimică, saturație* și *inhibiție*. Procesele de transport activ sînt dependente de substrat și de consum de energie; consumul mare de oxigen al rinichiului este direct corelat cu transportul de sodiu; pentru un mol de oxigen consumat se reabsoarbe o cantitate de 20-30 mEq de sodiu. Consumul de oxigen este necesar mai ales metabolismului oxidativ al cortexului renal. Pentru metabolismul corticalei, substratul major este reprezentat de acizii grași, în timp ce glucoza are un rol mai redus, fiind însă utilizată preferențial la nivelul medularei renale. Transportul activ este limitat, fie prin saturația transportorului, fie prin viteza de acces la transportor a substanței respective. Aceste fenomene sînt importante în măsurarea transportului maxim pe unitatea de timp (Tm).

Pompa de Na, K. Membrana plasmatică a celulelor tubulare are o permeabilitate diferită. În porțiunea sa apicală (luminală) este selectiv permeabilă pentru Na, care pătrunde în mod pasiv în celulă, dar este impermeabilă pentru K, pe cînd în porțiunea sa bazal-laterală este virtual impermeabilă pentru Na, dar permite intrarea K în celulă. La nivelul acestei membrane bazal-laterale Na este împins în mod activ din celulă, în spațiul intercelular și interstițial, iar K intră în celulă, prin acțiunea așa-zisei „pompe de Na, K", reprezentată de o enzimă, Na, *K—ATPaza*. Această enzimă este situată între cele două suprafețe ale membranei: pe fața internă a membranei interacționează cu ATP și Na, iar pe fața externă cu K și glicozizii digitalici (inhibitori specifici ai enzimei). Ea cuplează hidroliza ATP-ului cu contratransportul sodiului și potasiului, împotriva gradientelor electrochimice respective. S-a dovedit că Na, K—ATPaza purificată este compusă dintr-o subunitate mai mare, denumită α (care conține situsul catalitic și are o greutate moleculară de aproximativ 100 000 daltoni) și dintr-o subunitate β (de aproximativ 40 000 daltoni, care este o sialoglicoproteină cu rol mai puțin precizat). La nivelul membranei plasmatice bazal-laterale, unde este exclusiv dispusă, Na, K—ATPaza se găsește probabil sub formă de dimer ($\alpha_2\beta_2$), cu o greutate moleculară de aproximativ 280 000 daltoni. De-a lungul segmentelor nefronului s-a arătat că cea mai mare activitate a Na, K—ATPaza este la nivelul nefronului distal (ramura ascendentă groasă a ansei Henle și tubul contort distal). Și în tubul contort proximal s-a găsit o activitate considerabilă, în timp ce Na,K—

Scanned with OKEN Scanner

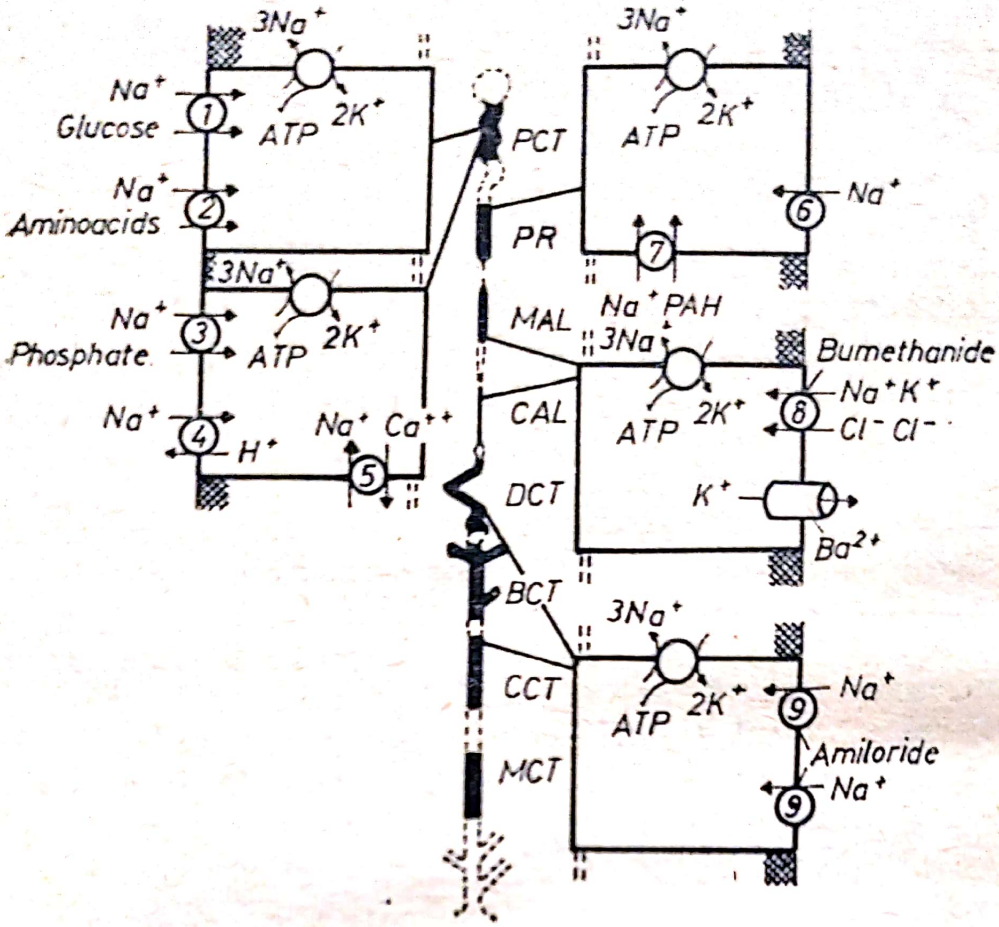


Fig. 33 — Transportul activ primar al sodiului și transportul activ secundar al solviților (cuplat cu transportul sodiului, de-a lungul gradientului acestuia) (după Jörgensen, P.L., 1986)

Legenda: Transportorii care mediază transportul activ secundar cuplat cu Na^+ sînt dispuși în ordine numerică, de-a lungul diverselor segmente ale nefronului (notate prescurtat prin: PCT = tub contort proximal; PR = porțiunea dreaptă a tubului proximal; MAL = ramura groasă medulară a ansei Henle, CAL = ramura groasă corticală a ansei Henle, DCT = tub contort distal; BCT = porțiunea conectoare a tubului colector; CCT = tub colector cortical; MCT = tub colector medular

ATPaza este prezentă în cantități mai mici în tubul colector și în porțiunea dreaptă și doar în urme în ramurile subțiri ale anselor Henle.

Rolul pompei Na, K este foarte important. Sub acțiunea acesteia transferul activ al sodiului în afara celulei creează un gradient de Na, iar interiorul celulei rămîne electric negativ. Acest gradient de Na reprezintă o importantă sursă de energie pentru o serie de procese de transport activ secundar. Activitatea pompei de Na, K are rol dominant în reabsorbția masivă de solviți care are loc în tubul contort proximal. Procesele de transport activ secundar, cuplat cu Na, sînt însă foarte variate și asigură transportul tubular în diverse segmente nefronice a numeroase substanțe (fig. 33): substanțe nutritive (glucoză, aminoacizi); metaboliți (citrat, succinat); ioni (hidrogen, calciu, fosfor, clor); secreția de acizi

Scanned with OKEN Scanner

organici (PAH, penicilină); secreția de diuretice (furosemid, bumethamid); mecanismul concentrației și diluției urinii.

Gradientele de Na menținute de pompa de Na, K furnizează de asemenea energia necesară pentru alte procese de transport. Doar la nivelul unui scurt segment al nefronului, canalele colectoare, scopul principal al procesului de transport transcelular este de a controla excreția substratului pompei, adică a sodiului. Molecula proteinei care formează pompa de Na, K își menține în membrană o orientare asimetrică, avînd o suprafață de 3—4 ori mai mare spre partea citoplasmică a membranei decît spre partea sa extracelulară. La nivelul acestei molecule există unele situsuri de fixare pentru Na și altele pentru K; numărul acestor situsuri poate depăși 40 milioane pe o singură celulă din porțiunea medulară a segmentului ascendent gros al ansei Henle.

Mecanismul reacției pompei de Na, K constă dintr-o modificare a conformației sale, cuplată cu translocarea de cationi prin membrană. Situsurile de fixare pentru Na nu sînt accesibile decît spre partea citoplasmică a membranei. K este schimbat aici pentru Na de o enzimă de defosforilare, iar Na este translocat pe partea externă a membranei, unde o enzimă de fosforilare schimbă Na pentru K făcînd astfel disponibil un situs de fixare pentru K, care este introdus în interiorul celulei.

Transportul activ efectuat de pompa de Na. K este legat de o reacție metabolică celulară și anume hidroliza ATP-ului în ADP, sub acțiunea enzimei (ATPaza), care furnizează direct energia necesară. S-a arătat că, în afară de pompa de Na, K, există și *alte ATPaze de transport*, încă insuficient cunoscute, cum ar fi:

ATPaze activate de calciu și magneziu, localizate în toate segmentele nefronului [Ca, Mg ATPaza], cu rol important în transportul tubular al calciului;

ATPaze de translocare a ionului de hidrogen [H^+—ATPaza] și posibil *și a ionului de bicarbonat* [HCO_3 ATPaze], care intervin în mecanismele de acidifiere tubulară.

2.3. Activitatea segmentelor tubulare

Complexitatea activității tubulare este oglindită de faptul că au fost descrise cel puțin *12 segmente nefronice*, individualizate prin particularități morfologice și funcționale. Aceste segmente sînt dispuse în serie, încît funcția unuia dintre ele depinde nu numai de caracteristicile sale proprii de transport, ci și de compoziția și volumul fluidului tubular care îi este furnizat de către segmentul care-l precede. Procesul de formare a urinii poate fi însă mai simplu înțeles prin cunoașterea funcției generale a *trei segmente majore*: *tubul proximal*, segmentul principal de reabsorbție a celei mai mari părți din filtratul glomerular; *ansa Henle*, care stabilește hiperosmolalitatea interstițiului medular, intervenind în

Scanned with OKEN Scanner

mecanismul concentrației și diluției urinii; *nefronul terminal*, sediul reglării finale a excreției apei și electroliților, ca și a acidifierii urinii.

2.3.1. Tubul renal proximal

Principala activitate a tubului renal proximal este de reabsorbție, secreția fiind redusă la acest nivel (fig. 34). Din filtratul glomerular, 70% este reabsorbit în tubul proximal. Volumul fluidului care pătrunde în tubul proximal scade de la 100—300 ml/min la 30—40 ml/min. Reabsorbția cea mai puternică se face în segmentul inițial (S_1), pentru a scădea apoi în segmentul mediu (S_2) și în cel terminal (S_3).

Reabsorbția proximală are o serie de particularități: este *izoosmolară*, o dată cu apa reabsorbindu-se și solviți, încît fluidul tubular păstrează o osmolalitate apropiată de cea a plasmei (300 mosm/kg); este *obligatorie*, în sensul că se efectuează în aceeași proporție, indiferent de starea de hidratare a organismului; *se realizează prin mecanisme multiple*, dar mecanismul de bază este transportul activ al sodiului, efectuat prin sistemul enzimatic al „pompei de Na, K"; cea mai mare parte a fluidului tubular proximal este reabsorbită pasiv prin *flux în bloc*, pe baza gradientului osmotic peritubular. Acest gradient se constituie în urma reabsorbției active a sodiului, precum și a gradientului osmotic produs de concentrația crescută a proteinelor în capilarele peritubulare.

Pe lîngă transportul pasiv al apei și solviților, în tubul proximal intervine o intensă reabsorbție activă a numeroase substanțe, în relație cu reabsorbția sodiului: bicarbonați, potasiu, fosfați, calciu, glucoză, aminoacizi, proteine, produși de metabolism (acid lactic, acid piruvic) ș.a. *Reabsorbția sodiului* se face în proporție de 70% din cantitatea de sodiu filtrată de glomeruli. Transportul net al sodiului se face atît în mod activ (1/3), cît și pasiv (2/3), prin difuziune și prin procesul de antrenare de către solvent (procesul de „solvent drag"). *Reabsorbția bicarbonatului* se face în proporție de 90%. Bicarbonatul este principalul anion cuplat cu reabsorbția sodiului, fiind reabsorbit preferențial față de clor. Reabsorbția bicarbonatului depinde și de anhidraza carbonică intracelulară și de secreția ionilor de hidrogen. Cînd concentrația plasmatică a bicarbonatului scade sub valoarea critică sau „de prag", reabsorbția bicarbonatului în tubul proximal este completă. Dimpotrivă, cînd concentrația sa plasmatică crește peste 25—28 mosm/l, în stările de alcaloză, reabsorbția bicarbonatului devine incompletă, iar excesul de bicarbonat este excretat în urină, valoarea bicarbonatului plasmatic fiind astfel readusă la normal. *Potasiul* este reabsorbit în proporție de 70%, în cea mai mare parte în mod pasiv și în mai mică măsură activ. Reabsorbția potasiului în tubul proximal se efectuează obligator, independent de aportul alimentar, echilibrul potasiului în organism și rata excreției finale a potasiului. *Clorul* se reabsoarbe în mod pasiv, urmînd reabsorbția sodiului. *Fosfatul* este filtrat în totalitate de glomeruli și este reab-

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

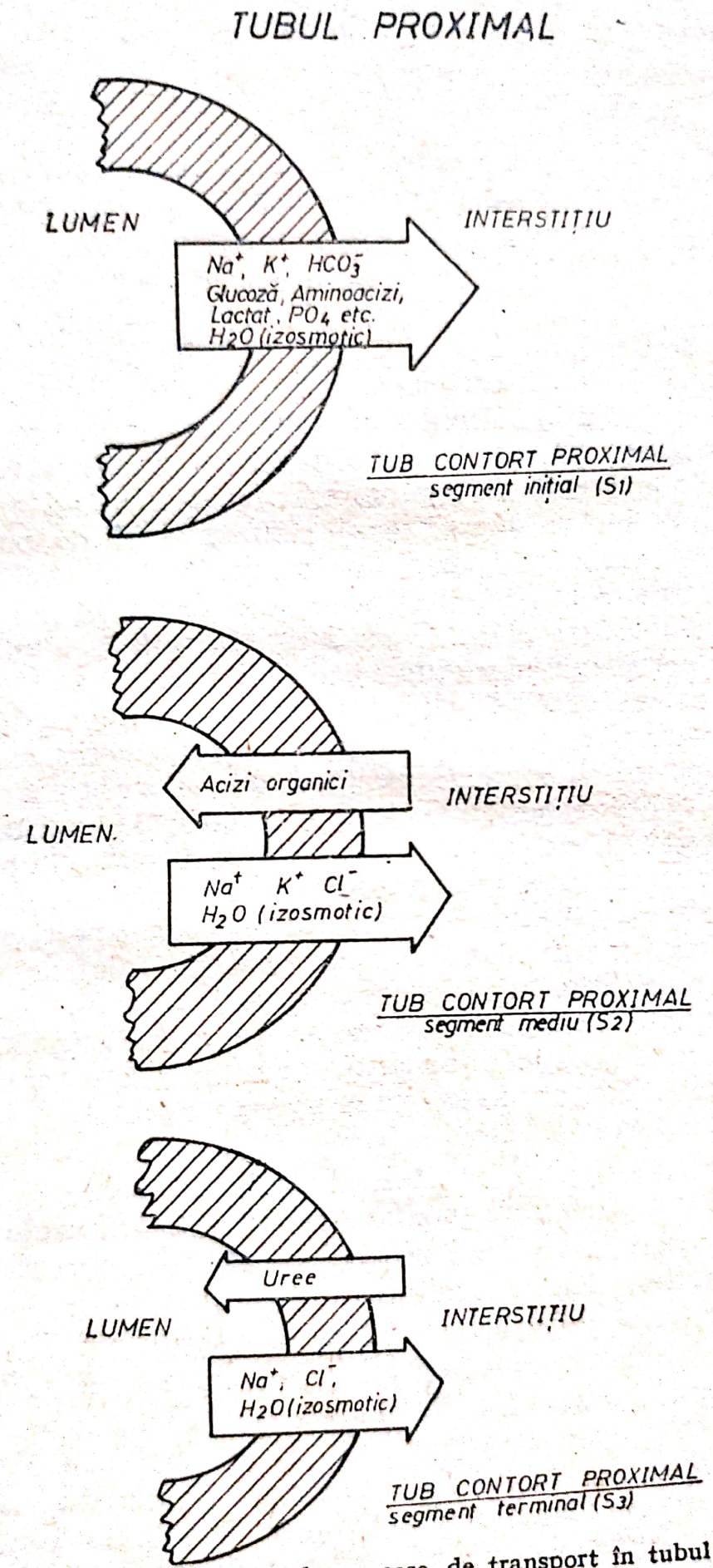


Fig. 34 — Principalele procese de transport în tubul contort proximal

sorbit în tubul proximal, în proporție de 60—70%. Reabsorbția sa este însă limitată, existînd un Tm_{PO_4} de 2—5 mg/min. Excreția urinară a fosfatului este de aproximativ 1 g/24 h. Reabsorbția tubulară proximală a fosfatului este influențată de factori extrarenali, în primul rînd de hormonul paratiroidian (PTH), care acționează la nivelul segmentului S_2, inhibînd reabsorbția fosfatului și, în plus, de tireocalcitonină și de hormonii tiroidieni. *Calciul* este reabsorbit în tubul proximal în proporție de 70%, prin mecanism activ, influențat de PTH. *Sulfații* se reabsorb aproape în totalitate și au un $TmSO_4$ de 2—5 mg/min. *Uraţii* se reabsorb în tubul proximal în proporție de 98% din acidul uric filtrat. Excreția urinară de uraţi, care este de 500—1 000 mg/24 ore, se explică prin secreția de acid uric la nivelul tubului distal, și care reprezintă 80% din cantitatea excretată. *Proteinele* se reabsorb practic în totalitate, din cantitatea de 35 g filtrată zilnic ajungînd în urina finală doar 30—40 mg. Reabsorbția proteinelor se realizează prin procesul de pinocitoză. În celula epitelială proximală, parte din proteine sînt hidrolizate, iar aminoacizii rezultați sînt în parte utilizați în metabolismul celular și parțial transferați în sîngele circulant. *Glucoza* este filtrată în totalitate de glomeruli și este complet reabsorbită la nivelul tubului proximal. În mod normal nu apare în urină. Reabsorbția glucozei se face prin „difuziune facilitată", alături de sodiu și apă, și prin transport activ, cuplat în bună parte cu transportul de sodiu. Capacitatea de reabsorbție a glucozei este însă limitată, existînd un TmG de aproximativ 350 mg/min. *Aminoacizii* sînt reabsorbiți în mod activ în proporție de 98%, la nivelul tubului proximal. În reabsorbția diferitelor grupe de aminoacizi există mecanisme variate și intervine fenomenul de cotransport cu sodiul. În mod normal, excreția aminoacizilor este redusă, fiind de aproximativ 1 g/24 ore. Aminoaciduria poate crește prin „prea plin", cînd există o creștere importantă a concentrației plasmatice a aminoacizilor (de exemplu, în insuficiența hepatică) sau prin anumite defecte tubulare renale, ereditare sau dobîndite, constînd în absența sau defectul unuia din mecanismele de transport.

Activitatea de secreţie la nivelul tubului proximal este mult mai redusă decît reabsorbția. Tubul proximal este însă sediul exclusiv al secreției unor acizi organici sau baze organice puternice. Secreția acestora se face prin mecanism activ, capacitatea de transport fiind limitată (Tm). Între *acizii organici* secretați de tubul proximal pot fi menționați: roșul de fenol, acidul hipuric, acidul paraaminohipuric (PAH), acidul uric, penicilina, clorotiazida, sulfamidele, substanțele de contrast radiologic ș.a. Dintre bazele organice: guanidina, metilguanidina, tiamina colina, histamina și diverse substanțe sintetice. Bazele și acizii slabi sînt de asemenea, secretați la nivelul tubului proximal, dar prin mecanism pasiv. Secreția acestora este însă mult mai importantă în segmentele distale ale nefronului.

Scanned with OKEN Scanner

Prin mecanism activ, dar limitat de concentrație, are loc în tubul proximal și secreția tubulară de ioni de hidrogen, proces care se efectuează pe toată întinderea nefronului. La nivelul tubului proximal sînt transportați înspre fluidul tubular ioni de hidrogen produși în celulă, în cursul procesului de formare a acidului carbonic, sub influența anhidrazei carbonice. În secreția ionilor de hidrogen intervine gradientul electric produs de transportul activ al sodiului din lumen în celula tubulară.

2.3.2. Ansa Henle și mecanismul de concentrare a urinii

Ansa Henle intervine în mod esențial în mecanismul de concentrare a urinii. Această funcție este mult mai importantă în ansele Henle lungi, care provin din glomerulii juxtamedulari, decît în cele scurte, provenite din glomerulii corticali. La nivelul ansei Henle pătrunde, din tubul proximal, o proporție de 30 % din volumul filtratului, adică 30—40 ml/min. Acest fluid are o concentrație izoosmolară de aproximativ 300 mosm/kg. Din fluidul tubular se reabsoarbe în ansa Henle aproximativ jumătate din volumul său și, în plus, intervine concentrarea acestuia.

Mecanismul de concentrare a urinii este realizat la nivelul medularei rinichiului printr-un sistem morfofuncțional unitar, la care participă ansa Henle, tubii distali și colectori, precum și *vasa recta*. Acest sistem acționează ca un *mecanism de contracurent multiplicator*, în sensul că o diferență mică de presiune osmotică transtubulară este amplificată datorită fluxului fluidului tubular în contracurent, în direcții opuse, prin canale adiacente. Mecanismul este favorizat de dispoziția anatomică a structurilor medularei renale: cele două ramuri în formă de U ale ansei Henle sînt așezate regulat, paralel între ele și în strîns contact unele cu altele, precum și cu tubii colectori și cu ramurile ascendente și descendente ale vaselor recta.

La baza mecanismului de concentrare a urinii stau mai multe fenomene: gradientul de concentrație al mediului interstițial din zona medulară; schimburile de energie sau de masă între diversele canale menționate; producerea de scurt-circuite transversale în deplasarea apei și solviților; permeabilitatea particulară a diverselor porțiuni ale ansei Henle.

Procesele esențiale care asigură osmolalitatea crescută a interstițiului medular și gradientul cortico-papilar au loc la nivelul ansei Henle datorită permeabilității sale variabile pentru apă, NaCl și uree a diferitelor segmente ale ansei (fig. 35): *ramura descendentă subțire* este foarte permeabilă pentru apă, dar este impermeabilă pentru sodiu, clor și uree; *ramura ascendentă subțire* este dimpotrivă impermeabilă pentru apă, foarte permeabilă pentru sodiu și clor și moderat permeabilă pentru uree; *ramura ascendentă groasă* este, la rîndul ei, impermeabilă pentru apă și uree, dar la nivelul acestui segment are loc un transport activ de NaCl (fig. 36).

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

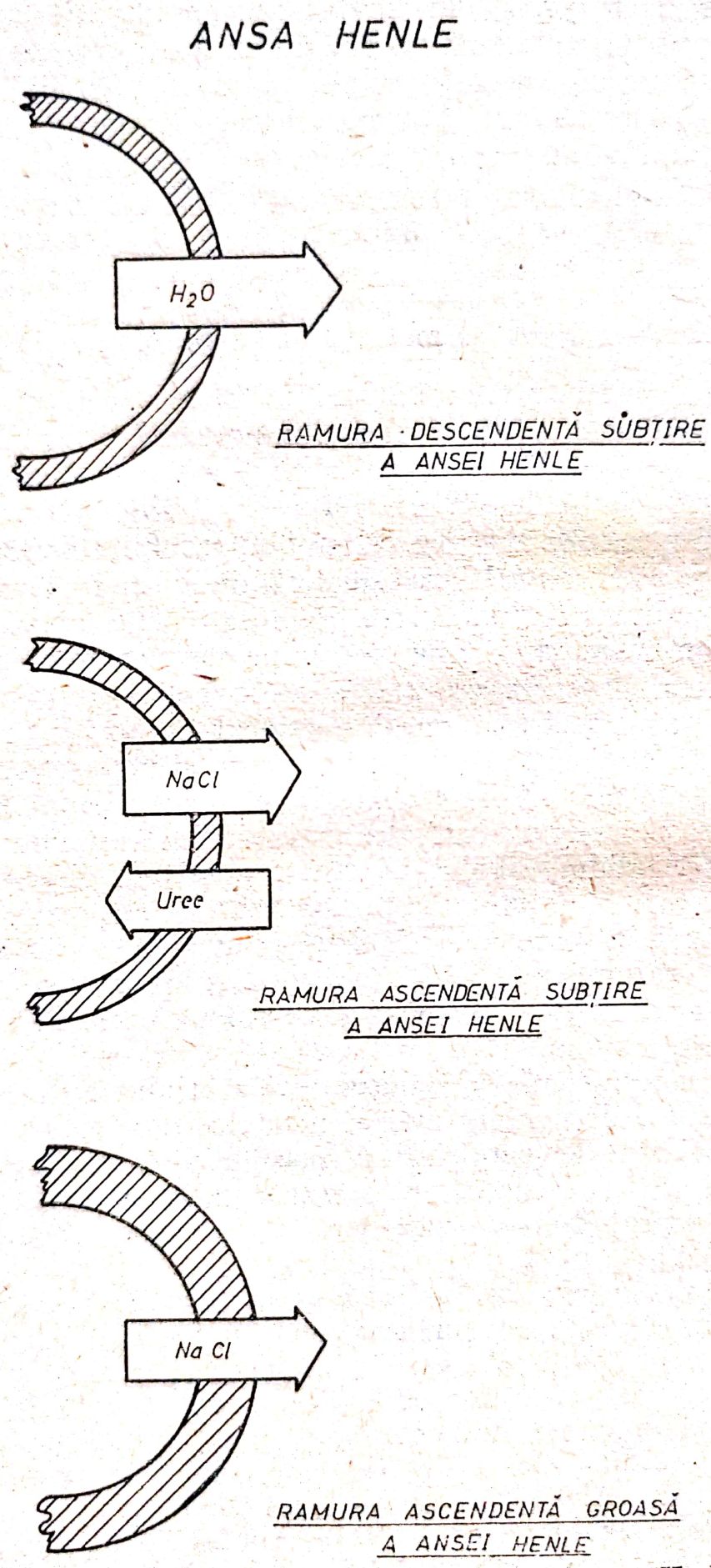


Fig. 35 — Principalele procese de transport în ansa Henle

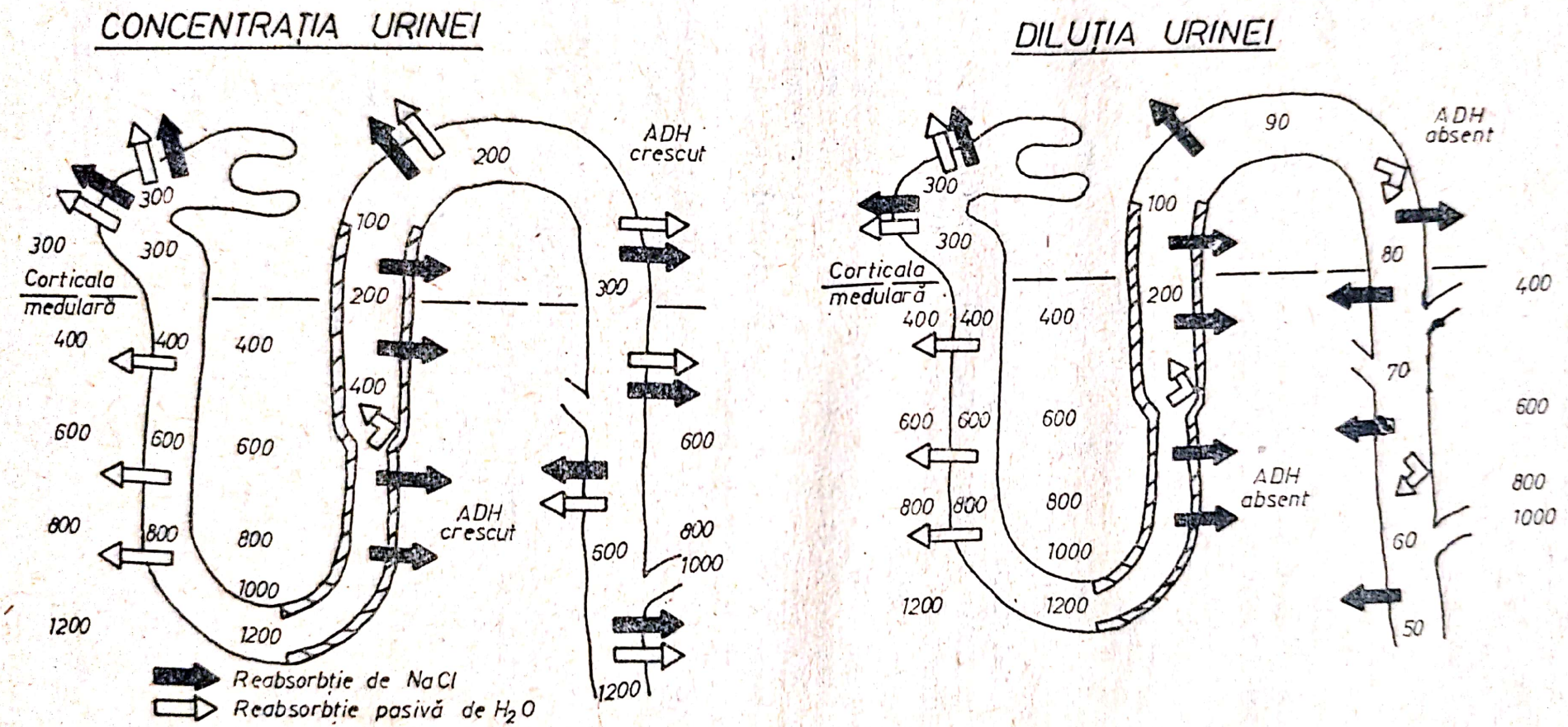


Fig. 36 — Modificările osmolalității fluidului tubular și interstițiului renal în procesul de concentrație (A) și de diluție (B) (după Kurokawa, K. și Gordon, E.M., 1984)

Fluidul care pătrunde în prima porțiune a ansei Henle, în ramura descendentă, are o concentrație izotonică de sare. Dar, pe măsură ce ramura descendentă pătrunde în interstițiul medular, fluidul tubular se concentrează progresiv prin reabsorbția pasivă a apei (indusă de gradientul din ce în ce mai crescut al interstițiului medular), precum și prin faptul că sodiul, clorul și ureea nu pot traversa peretele tubular și rămîn în lumen. Ajuns la nivelul genunchiului ansei Henle, aproape de vîrful papilei, fluidul tubular are o concentrație de 1 200 mosm/kg. Fluidul tubular ajunge astfel în ramura ascendentă cu o concentrație de NaCl mult mai mare decît cea a plasmei. Dar, în porțiunea ascendentă subțire, fluidul devine din ce în ce mai diluat. La nivelul acestui segment apa rămîne în fluidul tubular (epiteliul fiind impermeabil pentru apă), ureea pătrunde prin difuziune din interstițiu în lumen, iar NaCl este transportată în afara lumenului tubular. Mai departe, în porțiunea groasă a ramurii ascendente, fluidul tubular se diluează în continuare prin reabsorbția NaCl fără reabsorbția apei.

S-a considerat că la nivelul ramurii ascendente groase a ansei Henle ar interveni un transport activ al clorului, iar sodiul ar urma pasiv, prin difuziune, gradientul creat de reabsorbția activă a clorului. În prezent majoritatea cercetătorilor acceptă faptul că transportul clorului este un proces „activ secundar", a cărui energie provine indirect din pompa de Na, K, prin intermediul gradientului de Na dintre lumen și celulă generat de pompă. Necesitatea de a se menține acest gradient explică activitatea foarte mare a Na, K—ATPazei la nivelul acestui segment nefronic. La nivelul tubului distal ajunge astfel o proporție de 15% din volumul filtrat, adică 10—20 ml/min, avînd la început o concentrație hipoosmolară care apoi devine izoosmolară, precum și o concentrație scăzută de sodiu. În mecanismul concentrării urinii participă și *tubul colector*, a cărui activitate este dependentă de hormonul antidiuretic (ADH). În prezența ADH-ului peretele tubular devine permeabil pentru apă, care este reabsorbită ca urmare a concentrației crescute din interstițiul medular. Rezultatul este creșterea progresivă a concentrației osmolare a fluidului tubular, care devine hiperton și concentrația sa se echilibrează cu aceea a fluidului interstițial medular. La nivelul tubului colector cortical se realizează în mod paralel și un transport de sodiu, care este dependent în mare parte de aldosteron, precum și o reabsorbție pasivă de uree. Aldosteronul crește la acest nivel atît reabsorbția de sodiu, cît și secreția de ioni de potasiu și hidrogen.

În mecanismul de concentrare a urinii un rol important îl are fenomenul de *recirculație a ureii*. Ureea este foarte difuzibilă, fiind filtrată în totalitate de glomeruli: la nivelul tubului proximal se reabsoarbe în mod pasiv 40—50% din uree, indiferent de echilibrul apei în organism. În segmentele ulterioare ale nefronului, soarta ureii depinde însă de acțiunea ADH-ului și de diureză. În prezența ADH-ului, o secreție importantă de uree se produce în *pars recta* a tubului contort și în ramura

Scanned with OKEN Scanner

descendentă a ansei Henle. În fluidul tubular care intră în tubul distal, ureea ajunge la o concentrație aproape identică cu concentrația ureii filtrate, din care cel puțin 75% intră în tubul colector. Tubul colector de la nivelul medularei interne și papilei renale are o mare permeabilitate pentru uree; 50% din ureea filtrată este reabsorbită aici ajungînd astfel în interstițiul medular, unde contribuie la stabilirea hipertoniei acestuia. În mod normal, osmolalitatea interstițiului medularei interne consistă din aproximativ 1/2 uree și 1/2 NaCl.

În absența ADH-ului, permeabilitatea scăzută pentru apă în nefronul terminal mărește fluxul intratubular, concentrația ureii scade, reabsorbția sa din tubul colector diminuă și crește astfel excreția ureii.

Participarea *vaselor recta*, care formează o ansă în formă de U, este de asemenea importantă în mecanismul de concentrare a urinii. În aceste vase se realizează o adaptare a osmolalității sîngelui față de aceea a interstițiului medular din vecinătate. Aceasta se efectuează prin difuziunea apei și a substanțelor solvite grație permeabilității pereților vasculari. În lumenul vascular al ramurilor descendente ale vaselor recta pătrund substanțe solvite (sodiu, clor, uree), iar apa trece în interstițiu. Dimpotrivă, în ramurile ascendente, solviții părăsesc lumenul vascular, iar apa pătrunde în vase. Există și anastomoze care scurtcircuitează cele două ramuri vasculare, încît vasele recta contribuie și prin aceasta la evitarea efectului de „spălare" a medularei și la menținerea gradientului cortico-medular.

2.3.3. Nefronul terminal (tubul renal distal și colector)

Ultima porțiune a nefronului are rol important în finalizarea procesului de formare a urinii și în reglarea echilibrului hidroelectrolitic și a celui acido-bazic. Este locul unde se produce *reabsorbția facultativă a apei*, stabilindu-se concentrația sau diluția urinii (fig. 37). În această porțiune are loc și o reabsorbție de sodiu și bicarbonat, precum și o secreție de hidrogen, potasiu și amoniu (NH_4).

Din punct de vedere funcțional în nefronul terminal se deosebesc două porțiuni: segmentul de diluție și segmentul terminal.

a) *Segmentul de diluție* cuprinde ramura groasă, ascendentă a ansei Henle și prima porțiune a tubului distal. Acest segment este impermeabil pentru apă și pentru uree, iar clorul este reabsorbit prin transport „activ secundar", urmînd transportului activ de sodiu. Aceste particularități duc la diluarea progresivă a fluidului tubular. La acest nivel reabsorbția apei și sării nu sînt influențate de ADH și de aldosteron. În acest segment se petrece și o reabsorbție a calciului și fosforului, care stau sub influența PTH-ului.

b) *Segmentul terminal* cuprinde ultima parte a tubului distal și tubul colector. La acest nivel permeabilitatea pentru apă a tubului renal este dependentă de ADH și are loc și o reabsorbție activă a sodiului.

Scanned with OKEN Scanner

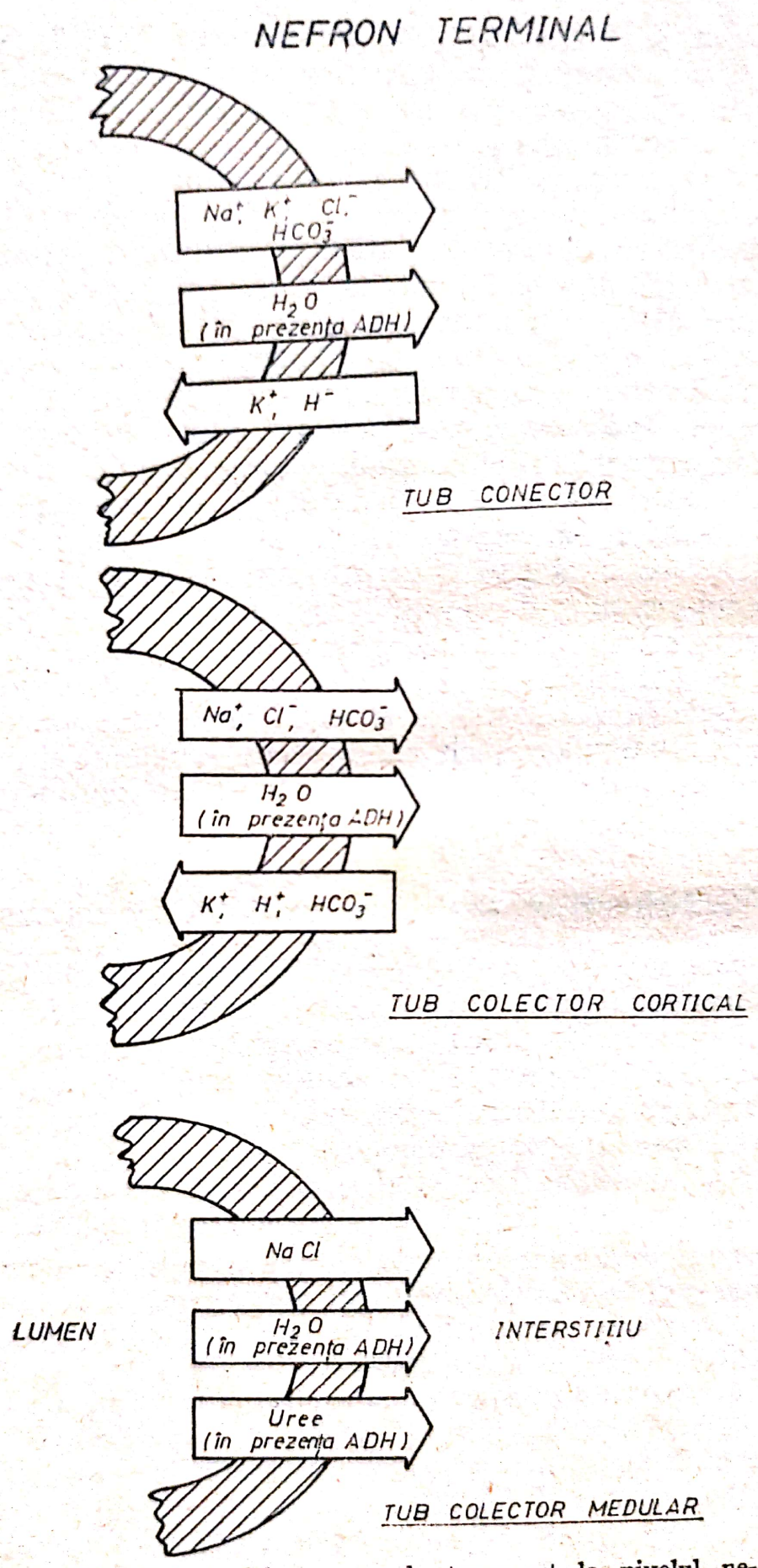


Fig. 37 — Principalele procese de transport la nivelul nefronului „terminal"

Scanned with OKEN Scanner

În absența ADH-ului, tubul devine impermeabil pentru apă, iar urina finală va fi hipotonă și cu un volum ridicat (ajungînd pînă la 15% din filtratul glomerular). În prezența ADH-ului apa este reabsorbită în mod pasiv, datorită gradientului osmotic. Reabsorbția activă de sodiu este dependentă de aldosteron și se efectuează prin schimb de ioni cu hidrogenul, potasiul și amoniul. Cantitatea de ioni de hidrogen care intră în schimb direct cu ionii de sodiu sau indirect, prin formare de radicali mai acizi sau prin generarea de NH_4, este în funcție de activitatea carbanhidrazei intracelulare (fig. 38). Ionii de hidrogen secretați la nivelul acestui segment sînt generați din CO_2 și H_2O. Sub acțiunea carbanhidrazei se formează acid carbonic, care se disociază în ioni de hidrogen și HCO_3^-. Această activitate contribuie la regenerarea bicarbonatului consumat în reacțiile cu acizi nevolatili (H_3PO_4, H_2SO_4, HCl, acizi organici). În aceste reacții se formează H_2CO_3 și sărurile de Na ale acizilor respectivi. Activitatea tubilor renali inversează acest proces, excretîndu-se anionul acid cu o cantitate echivalentă de hidrogen și reabsorbindu-se sodiul, care este apoi redat plasmei, împreună cu o cantitate echivalentă de bicarbonat. Un exemplu de schimb ionic Na^+/Ha^+ este transformarea fosfatului disodic (Na_2HPO_4) din lumenul tubular în fosfat monosodic (NaH_2PO_4). Fosfatul disodic se disociază, un ion de sodiu este reabsorbit, iar un ion de hidrogen este captat și eliminat în urină cu NaH_2PO_4. Cantitatea de ioni de hidrogen legată de substanțele tampon

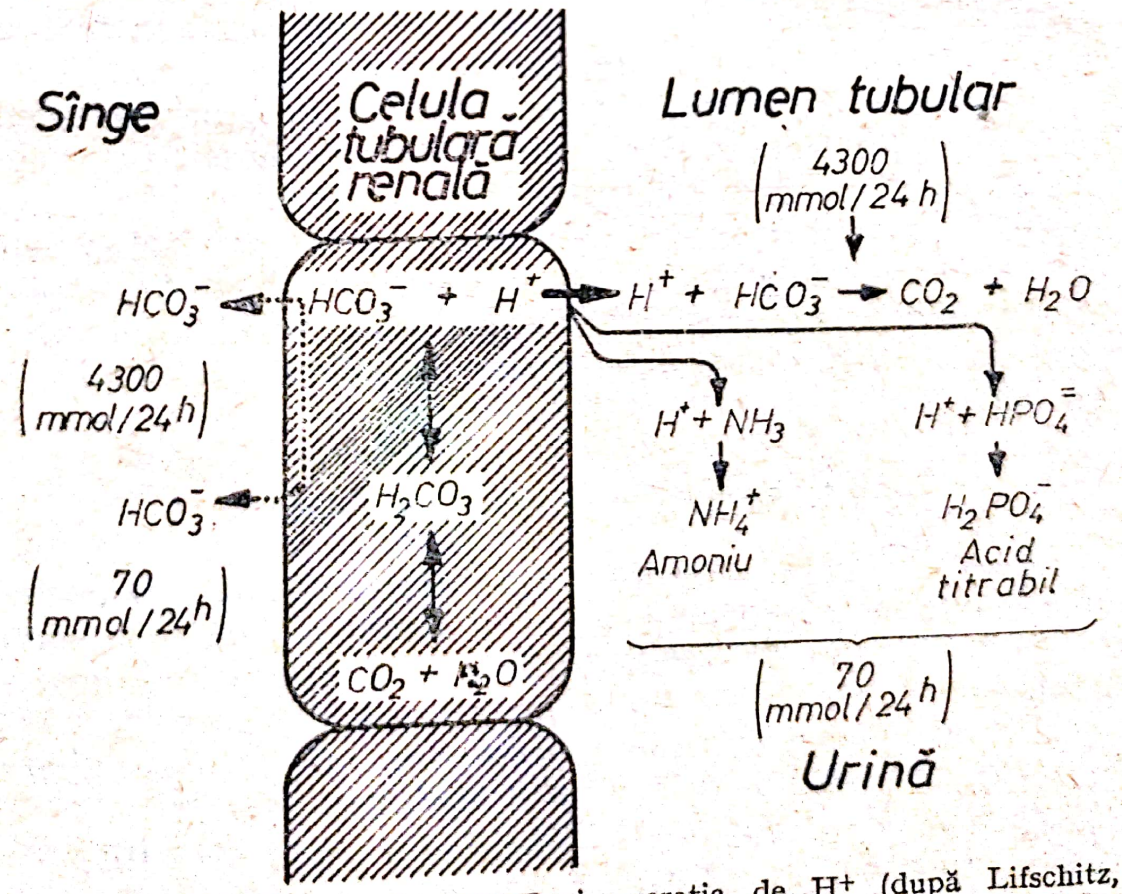


Fig. 38 — Regenerarea de HCO_3^- și excreția de H^+ (după Lifschitz, M.D., 1983)

Scanned with OKEN Scanner

filtrate (fosfat, creatinină etc.) este denumită *aciditate titrabilă*. Tot la acest nivel al nefronului intervine și un alt mecanism de excreție a ionilor de hidrogen, mecanism legat de capacitatea celulelor tubulare de a produce amoniac (NH_3), prin dezaminarea unor aminoacizi (în cea mai mare parte glutamină, 60%, și în rest acid aspartic, glicol și alanină). Amoniacul format difuzează liber din celule în lumenul tubular, iar în condiții de *p*H urinar acid va fixa un ion de hidrogen formînd amoniu (NH_4). Amoniul se va substitui sodiului din NaCl și va fi eliminat sub formă de clorură de amoniu ($ClNH_4$), în timp ce sodiul va fi reabsorbit. În condiții de *p*H alcalin, amoniacul (NH_3) suferă un proces de retrodifuziune, fiind redat celulelor tubulare. Segmentul terminal al nefronului prezintă și secreție de uree, care difuzează apoi în interstițiul medular, de unde pătrunde în porțiunea subțire ascendentă a ansei Henle. Acest „ciclu al ureii" contribuie la mecanismul de contracurent multiplicator.

2.4. Reglarea funcțiilor tubulare

Ca și întreaga activitate a rinichiului, funcțiile tubulare suferă numeroase modificări, în raport cu cerințele respective ale organismului, condițiile hemodinamice și concentrația substanțelor în sînge. Se știe că rinichiul are o importantă capacitate de autoreglare care acționează în corelație cu mecanismele de reglare neurovegetative și endocrino-umorale. Controlul fiziologic al excreției urinare reprezintă în realitate un fenomen de extremă complexitate, în care intervin un mare număr de factori, care efectuează filtrația glomerulară și reabsorbția tubulară a apei și sării. Complexitatea reglării activității tubulare este explicabilă prin faptul că există cel puțin 12 segmente nefronice care diferă funcțional și anatomic. Formarea urinii este determinată de activitatea integrată a tuturor acestor segmente. Fiecare segment tubular este implicat, la rîndul său, în mecanisme multiple de feedback. În plus intervin interrelații importante între segmente, fiecare afectînd pe celelalte în mai multe moduri.

2.4.1. Autoreglarea funcțiilor renale

În prezent se cunosc relațiile strînse dintre filtrația glomerulară și activitatea tubulară, constituind așa-zisul *echilibru glomerulo-tubular*. În acest proces de reglare sînt implicați, în special, tubul proximal și segmentul tubular distal. Se deosebesc, în general, două modalități de reglare: echilibrul glomerulo-tubular proximal și echilibru glomerulo-tubular distal sau sistemul de feedback tubulo-glomerular.

Echilibrul glomerulo-tubular proximal. Cu toate variațiile filtrației glomerulare, rinichiul își păstrează capacitatea de a regla mărimea excreției de solviți și apă la o rată corespunzătoare ingestiei. În acest sens

Scanned with OKEN Scanner

intervine mai ales modificarea reabsorbției proximale, care diminuă cînd scade filtrația glomerulară și, invers, crește o dată cu creșterea filtrației glomerulare. În acest mecanism de autoreglare joacă rol important și mărimea fracției filtrate. Cu cît fracția filtrată este mai mare, cu atît crește presiunea coloid-osmotică în capilarele peritubulare, ceea ce stimulează reabsorbția proximală.

Sistemul de feedback tubulo-glomerular mai este denumit și *echilibrul glomerulo-tubular distal*. El intervine în special în adaptarea ratei filtrației glomerulare la compoziția pe care o are fluidul urinar din tubul distal, la nivelul maculei densa. În această autoreglare acționează osmolalitatea fluidului tubular distal, dar mai ales concentrația sa în sodiu. Creșterea concentrației osmolare și a sodiului stimulează celulele „sensibile" ale maculei densa și activează local, intrarenal, sistemul renină-angiotensină. Ca urmare se produce vasoconstricția arteriolei aferente și scăderea filtrației glomerulare. Adaptarea ratei filtrației glomerulare, în raport cu capacitatea de reabsorbție tubulară, limitează pierderile hidrosaline și contribuie la conservarea volumului lichidelor extracelulare. Eficiența sistemului de feedback tubulo-glomerular poate fi modificată în mod adecvat de către starea volemiei. Expansiunea volemiei scade eficiența sistemului, așa încît creșterea ratei fluxului tubular distal nu mai declanșează reduceri semnificative ale filtrației glomerulare respective și se produce o natriureză corespunzătoare.

2.4.2. Reglarea neuro-endocrină

Rinichiul poate funcționa aproape normal și în lipsa legăturilor sale nervoase. Intervin totuși unele influențe nervoase, atît în reglarea circulației renale, cît și în reglarea eliminărilor hidrosaline. S-a considerat că inervația renală nu intervine în formarea urinii, dar își exercită influența asupra hemodinamicii renale. S-a arătat însă că denervarea duce la diminuarea reabsorbției în tubul proximal și la creșterea sa în segmentele distale. Stimularea nervilor renali duce la vasoconstricție intensă, în special a arteriolelor eferente și, ca urmare, la scăderea fluxului sanguin și filtrației glomerulare, precum și la scăderea diurezei. După unele date, activitatea simpatică crescută ar duce la o scădere a eliminării sodiului, independent de efectul asupra arteriolei aferente și a filtrației glomerulare. Modificarea excreției de sare ar putea fi urmarea unui efect direct asupra celulelor tubulare sau a unui efect indirect, prin modificarea circulației medularei. Mecanismele *endocrino-umorale* de reglare asigură, în special, adaptarea funcțiilor tubulare la modificări cantitative și calitative ale mediului intern și sîngelui.

Aldosteronul este principalul hormon care controlează excreția și economisirea sodiului și potasiului. Eliberarea aldosteronului este stimulată de scăderea concentrației sodiului și de creșterea concentrației potasiului în sîngele care irigă corticosuprarenala, rolul principal fiind deținut de modificarea potasemiei. Reglarea secreției de aldosteron este

Scanned with OKEN Scanner

efectuată, în primul rînd, de sistemul „renină-angiotensină-aldosteron", care are rol important în homeostazia volemică, tensională și hidrominerală. La nivelul nefronului acțiunea aldosteronului se exercită asupra segmentului terminal al nefronului. Aldosteronul activează reabsorbția sodiului și eliminarea potasiului, prin schimburi ionice între Na^+, pe de o parte, și K^+ și H^+, pe de altă parte. Aldosteronul stimulează, de asemenea eliminările urinare ale Mg^+, Ca^{++}, NH_4^+ și H^+, contribuind astfel și la acidifierea urinei.

Hormonul antidiuretic (ADH), elaborat de sistemul hipotalamo-neuroh ipofizar, asigură reabsorbția facultativă a apei la nivelul segmentului de diluție al tubului distal și colector. Stimulul fiziologic de eliberare al ADH-ului este reprezentat de modificările osmolalității plasmei. Există osmoreceptori în hipotalamusul anterior, în carotida internă și vena portă. Intervin de asemenea modificările volemiei, prin baroreceptori situați în venele mari, venele pulmonare și atrii, precum și în sinusul carotidian și crosa aortei. La nivelul rinichiului, ADH-ul acționează prin creșterea permeabilității pentru apă a tubului distal și colector. Sub acțiunea ADH-ului se produce reabsorbția facultativă a apei, ducînd la formarea unei urini cu osmolalitate ridicată și volum redus. În absența ADH-ului tubul distal și colector devin aproape impermeabili pentru apă și se elimină o urină foarte diluată și în cantitate mare (pînă la 15% din filtratul glomerular în diabetul insipid nefrogen).

Parathormonul (PTH) acționează la nivelul tubului proximal și distal, influențînd reabsorbția sodiului, calciului și fosfatului. Reabsorbția calciului este stimulată, în timp ce a sodiului și fosfatului este diminuată.

Alți agenți umorali pot influența, de asemenea, activitatea nefronului. Există așa-zișii „hormoni tisulari" care au acțiune asupra circulației intrarenale, aparatului juxtaglomerular și tubilor. Astfel, sistemul *kalikrein-bradikinină* are acțiune vasodilatatoare și intervine și în echilibrul hidrosalin. *Prostaglandinele* produse de către rinichi acționează asupra circulației și funcțiilor tubulare; ele produc scăderea rezistenței periferice, creșterea fluxului sanguin și creșterea natriurezei. Mai pot interveni în reabsorbția tubulară a sodiului și diverși alți agenți hormonali. Astfel, cortizolul, estrogenii, somatotropul hipofizar și insulina pot crește reabsorbția sodiului, în timp ce glucagonul și progesteronul o pot diminua.

2.5. Activitatea funcțională a interstițiului

Abia în ultimele decenii a fost cunoscută importanța interstițiului renal, care este împărțit în interstițiu peritubular și perivascular. Interstițiul constă din celule interstițiale și un spațiu extravascular, care conține membranele bazale tubulare și capilare, precum și anumite substanțe

Scanned with OKEN Scanner

extracelulare. Structura, conținutul și permeabilitatea compartimentelor interstițiale au o mare influență asupra schimburilor dintre diferitele structuri tubulare și vasculare. Este dovedit că interstițiul renal nu este o simplă cale de trecere prin flux în bloc, în deplasarea apei și solviților din lumenul tubular în sîngele capilar. S-a arătat că, în rinichi, concentrația extravasculară de proteine este crescută, iar pereții capilarelor renale au o mare permeabilitate pentru proteine. Creșterea presiunii oncotice peritubulare poate duce la mărirea fluxului net de apă și sodiu prin epiteliul tubului proximal. În schimburile de apă și solviți intervine de asemenea și presiunea hidrostatică peritubulară. Substanța interstițială este constituită dintr-o fază de gel, care conține fibre și glicosaminoglicani și respinge, parțial, proteinele solubile și o fază de fluid liber, care favorizează concentrarea proteinelor. Aceste proprietăți dibazice influențează procesele de transport tubular. Distribuția interstițiului renal intervine în procesul de concentrare a urinii. Astfel, spațiul interstițial este mai larg în medulara internă și, în special, în jurul anselor Henle și tubilor colectori. Prin aceasta se realizează o mai bună echilibrare și interacțiune între structuri tubulare și vasculare situate la o distanță relativ mai mare. Între diversele structuri medulare este mai favorizată echilibrarea difuziunii în planul lateral decît în cel longitudinal, adică planul în care difuziunea este mai restrînsă. Aceste fenomene contribuie la menținerea gradientului osmotic medular.

Rolul celulelor interstițiale, cunoscut doar în parte, este diferit în interstițiul corticalei și medularei.

1. La nivelul *interstițiului corticalei* s-au descris două tipuri de celule: *tipul 1 (fibroblastic)*, care ar secreta substanțele extracelulare ale interstițiului (inclusiv fibrele reticulare și colagene) și ar interveni în producerea fibrozei interstițiale din NTI cronice; *tipul 2 (limfocitar)*, care ar avea capacitate fagocitară, participînd și la formarea infiltratului din numeroase nefropatii.

2. La nivelul *interstițiului medularei* s-au descris trei tipuri de celule: celulele *încărcate cu lipide*, celulele *de tip limfocitar* și *pericitele*. Se cunosc mai bine proprietățile celulelor încărcate cu lipide care ar avea roluri multiple: rol de suport mecanic; rol în sinteza substanțelor extracelulare; rol în concentrarea urinii (ar reprezenta „structuri țintă" pentru ADH); rol în reglarea presiunii sanguine; rol în producția prostaglandinelor.

Capacitatea celulelor interstițiale tip 1 de a sintetiza prostaglandine a fost recent dovedită, dar prostaglandinele sînt sintetizate și în celulele tubilor colectori. Sursa directă a acidului arahidonic, precursor al prostaglandinelor, este reprezentată de membranele fosfolipidice ale medu-

Scanned with OKEN Scanner

larei. Există numeroase dovezi care arată că celulele interstițiale medulare au o acțiune antihipertensivă, mediată de un hormon. Activarea acestui „sistem celular interstițial antihipertensiv" s-ar produce în prezența unor stimuli hipertensivi (sodiul și hipervolemia). Hormonul în cauză nu a fost încă izolat, dar se consideră că acționează prin creșterea capacitanței venoase, avînd ca urmare scăderea întoarcerii venoase și a debitului cardiac. Structura extracelulară a interstițiului renal este formată dintr-o substanță fundamentală care conține diferite tipuri de fibrile și un material similar membranei bazale. Substanța fundamentală este bogată în glicosaminoglicani, care au capacitatea de a fixa apa. Se presupune că glicosaminoglicanii ar fi implicați în mecanismul de contracurent multiplicator, dar acest rol pare să fie doar ipotetic.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 3

ETIOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ

Afecțiunile renale încadrate în grupul larg al nefropatiilor tubulo-interstițiale prezintă în marea lor majoritate caractere comune clinico-biologice și morfopatologice, datorită particularităților legate de afectarea specifică a tubilor și interstițiului.

NTI nu reprezintă însă o singură boală, factorii etiologici și mecanismele patogenetice fiind extrem de variate. Aceste nefropatii pot apare fie ca boli renale *independente*, fie *asociate* cu diverse alte condiții patologice, cum sînt unele boli generale sau sistemice sau, deseori, cu alte nefropatii (glomerulare sau vasculare). Din punct de vedere etiologic ca și patogenetic, cauzele și mecanismele care intervin în anumite cazuri pot acționa în mod izolat sau asociat. În practică precizarea factorilor etiologici și a mecanismelor patogenetice la fiecare caz în parte are o importanță esențială, deoarece, spre deosebire de majoritatea nefropatiilor care afectează în mod predominant glomerulii și vasele, în foarte multe cazuri de NTI este posibilă îndepărtarea cauzei determinante printr-un tratament etiologic specific sau prin aplicarea unui tratament care intervine asupra mecanismelor patogenetice. Drept consecință, în numeroase NTI se poate obține vindecarea sau, cel puțin, pot fi suprimați factorii etiologici și combătute mecanismele patogenetice de agravare, evitîndu-se astfel evoluția bolii spre insuficiență renală acută sau spre insuficiență renală cronică terminală.

Tabelul 1

Principalele cauze ale nefropatiilor tubulo-interstiţiale

I. *Infecţioase :*
— Infecţia bacteriană a parenchimului renal; Infecţii bacteriene generale; Infecţii rickettsiene; Infecţia cu microplasma pneumoniae; Infecţii virale; Infecţii cu leptospire şi spirochete; Infecţii parazitare; Infecţii fungice

II. *Imunologice :*
— Asociate cu diverse alte nefropatii glomerulare; Lupusul eritematos diseminat; Sindromul Sjögren; Crioimunoglobulinemie; Rejetul transplantului renal

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 1 (continuare)

III. *Toxice:*
— Antibiotice și chimioterapice; Antiinflamatoare și analgezice; Diuretice și diverse medicamente; Metale; Solvenți organici; Toxice industriale; Ciuperci; Înțepături de insecte și veninuri de șarpe

IV. *Mecanice:*
— Nefropatia obstructivă; Refluxul vezico-ureteral

V. *Metabolice:*
— Hiperuricemie; Hiperoxalurie; Hipercalcemie; Hipokaliemie; Diabet zaharat; Amiloidoză; Disproteinemii

VI. *Vasculare:*
— Nefroangioscleroză; Stenoza arterei renale; Necroza papilară; Anemia drepanocitară

VII. *Neoplazice:*
— Limfoame; Leucemii; Macroglobulinemia Waldenström; Neoplasme diverse

VII. *Fizice:*
— Iradiere; Șoc termic; Șoc electric

IX. *Ereditare:*
— Tubulopatii specifice (pure); Afecțiuni renale ereditare diverse

X. *Nefropatia endemică balcanică*

XI. *Idiopatice*

Patogeneză

3.1. Mecanisme infecțioase

Mecanismele patogenetice care intervin în infecția parenchimului renal sînt multiple. Ele au anumite particularități, în cazul infecției urinare, NTI pielonefritice și NTI asociate infecțiilor sistemice.

Bacteriile se pot localiza la nivelul rinichiului pe cale hematogenă, ascendentă (prin uretere) sau limfatică; calea ascendentă este cea mai frecventă (95%), cea hematogenă este foarte rară, iar cea limfatică este discutabilă. Flora microbiană din regiunea genitală (vulvă și introitul vaginal la femeie; șanțul balano-prepuțial, la bărbat) poate pătrunde pe cale ascendentă în uretra anterioară și apoi în vezică. Rezervorul principal al germenilor patogeni ai infecției urinare este reprezentat de tractul gastro-intestinal de unde germenii ajung în regiunea perineală. Ascensiunea spontană a acestor germeni este mai frecventă la femei, în timpul micțiunii și al actului sexual. În producerea infecției un factor principal îl reprezintă capacitatea de aderare a germenilor de către celulele mucoasei uroepiteliale, care variază în funcție de condițiile hormonale și metabolice, ca și de igiena personală. La bărbat, infectarea tractului urinar este mai rară, datorită lungimii mai mari a uretrei și unui factor bactericid de origine prostatică (spermina).

Scanned with OKEN Scanner

O dată ce bacteriile au pătruns în vezica urinară, intervin *mijloacele naturale de apărare*. Evacuarea completă a vezicii și fluxul constant de urină limitează numărul bacteriilor prezente. Diverși factori bacteriostatici sînt prezenți în urina normală: ionii de hidrogen și *p*H-ul relativ scăzut, osmolalitatea urinară mai mare decît cea optimă dezvoltării germenilor, concentrația ridicată de uree și amoniac, prezența lizozimului și imunoglobulinelor. Mucoasa vezicală pare să aibă și proprietăți antibacteriene proprii, germenii din mucoasa vezicală fiind rapid fagocitați sau distruși prin producerea de acizi organici. Infecția tractului urinar poate rămîne limitată la vezică. La femeile cu tractul urogenital normal, aproximativ 30—50% din infecțiile vezicale au însă tendința de a se extinde prin uretere la rinichi. La bărbați propagarea ascendentă a infecției este mai rară. În mod normal mecanismul vezico-ureteral de tip valvular, situat intramural, nu permite refluxul urinii spre ureter. Dar în caz de cistite sau anomalii anatomice infecția se propagă ascendent, mai ales cînd intervin și factori care inhibă peristaltismul ureteral (sarcina, obstrucții urinare și infecții cu germeni gram-negativ care produc endotoxine). Germenii ajunși la nivelul rinichiului rămîn rareori localizați în bazinet, în marea majoritate a cazurilor invadînd lobuli întregi ai medularei și cortexului; la nivelul parenchimului renal, germenii pot produce leziuni tubulo-interstițiale prin mecanisme de tip inflamator (prin eliberare de endo- și exotoxine și/sau intervenția mecanismelor imunologice), leziuni vasculare, cît și prin modificarea fluxului urinar. Medulara renală este porțiunea cea mai afectată, avînd o susceptibilitate mult mai mare decît a corticalei renale care dispune de mijloace de apărare mai eficiente. Leziunile pielonefritice apar inițial în medulară, prin papilele renale, medulara fiind în contact cu urina infectată. Numai ulterior leziunile se extind și la corticală. Susceptibilitatea crescută a medularei renale față de infecție este legată în primul rînd de hipertonicitatea țesutului medular, care inhibă funcția leucocitară (capacitatea de migrare și de fagocitoză). Osmolalitatea ridicată a interstițiului renal favorizează și transformarea germenilor în forme protoplastice, fără membrană celulară, și ca atare rezistente la antibiotice. Pe de altă parte, infecția este favorizată și de fluxul sanguin mai redus decît în corticala renală și de *p*H-ul modificat. S-a considerat că intervine și concentrația mare de amoniac, care ar avea efecte anticomplementare, dar datele recente infirmă această ipoteză.

Invazia bacteriană a parenchimului renal declanșează un răspuns imun, atît umoral, cît și celular. Procesele imunologice ar interveni atît în condiționarea dezvoltării infecției parenchimului, cît și în stimularea unor reacții autoimune față de țesutul renal, care intervin în progresiunea leziunilor după eradicarea infecției. S-a evidențiat într-adevăr prezența antigenului bacterian în rinichi, timp de cîteva luni după ce uroculturile au devenit negative. Nu s-a putut dovedi însă cu certi-

Scanned with OKEN Scanner

tudine că antigenul remanent ar explica persistența leziunilor pielonefritice și progresiunea lor.

A fost demonstrată producerea de anticorpi dirijați împotriva antigenelor bacteriene, în special împotriva antigenului O, atît la nivel local, în rinichi, cît și în serul sanguin. Antigenele K, care au o virulență mai mare decît cele O în infecțiile cu E. Coli, produc rareori și în titruri mai mici anticorpi serici și locali. Anticorpii (anti O, anti K, cît și antiflagelari) au un rol protector împotriva infecției ascendente și a celei hematogene. Imunitatea mediată celular se pare că joacă un rol mai puțin important în patogeneza leziunilor renale pielonefritice. Se știe însă că atît în infecțiile acute, cît și în cele cronice limfocitul mic reprezintă celula predominantă, iar în infiltratele inflamatorii interstițiale a fost dovedită de asemenea prezența limfocitelor T.

Se consideră că procesul inflamator joacă un rol patogenetic în alterarea distructivă a interstițiului și celulelor tubulare. În timp ce o perioadă de timp s-a considerat că orice proces inflamator renal este rezultatul infecției bacteriene, în prezent se cunoaște că leziunile prin infecție bacteriană ale parenchimului renal apar aproape exclusiv în condiții în care infecția este supra adăugată peste o altă leziune renală sau a tractului urinar, leziuni care au ele însăși potențialul de a mări susceptibilitatea rinichiului față de infecție. Astfel de leziuni pot fi reprezentate de obstrucțiile tractului urinar, refluxul vezico-ureteral în prima copilărie, necroza papilară din nefropatia diabetică sau abuzul de analgezice, precum și diversele nefropatii interstițiale cronice, de natură variată. Infecția urinară și a parenchimului renal este practic prezentă într-un moment sau altul în orice fel de NTI cronică.

În afară de NTI produse prin i ecție urinară și pielonefrită pot fi întîlnite, mai rar, *NTI asociate cu diverse infecții sistemice*, cauzate de agenți bacterieni, virali sau fungici. Patogeneza lor este variată. Uneori reacția inflamatorie tubulo-interstițială caracteristică este declanșată de localizarea intrarenală a agentului patogen, acțiunea directă a exotoxinelor unor germeni (difterie, gangrenă gazoasă), embolii septice (septicemii, boli supurative). Alteori intervin mecanisme imune (CIC, anticorpi, anti MBT ș.a.), asociate sau nu prezenței germenilor. Infecția interstițiului renal se poate produce pe *cale hematogenă* în infecții sistemice cu diverși agenți microbieni cu virulență crescută, în special cu stafilococ auriu, salmonelle, pseudomonas aeruginosa, leptospiroză ș.a. În NTI prin leptospiroză agentul patogen se găsește uneori în număr mare în rinichi, dar s-a dovedit că și antigenul bacterian este prezent la nivelul interstițiului renal, atît în macrofage, cît și în complexele imune formate din antigene și anticorpi anti-leptospirali. Astfel de materiale antigenice cu sau fără complement se găsesc și în NTI acute din mycoplasma pneumoniae sau din febra Munților Stîncoși. Antigenele bacteriene sau virale acumulate în interstițiu pot duce ulterior la producerea de anticorpi și formare de complexe imune. Reacția infla-

Scanned with OKEN Scanner

matorie inițială ar putea fi amplificată prin anticorpi anti-membrană bazală tubulară. Se consideră posibilă și implicarea limfocitelor într-o reacție de hipersensibilizare întîrziată.

3.2. Mecanisme imunologice

În ultimii ani s-a arătat tot mai mult interes proceselor imunopatologice din NTI. Cercetările au dovedit că leziunile caracteristice NTI pot fi produse prin aceleași mecanisme imune ca și cele din glomerulopatii.

În NTI au fost descrise mai multe mecanisme imune:

3.2.1. NTI prin complexe imune circulante (CIC)

În boala serului produsă experimental pe animale, pe lîngă depozitele de CIC observate în glomeruli, au fost constatate în imunofluorescență (IF) CIC depuse sub formă granulară de-a lungul membranei bazale tubulare (MBT) și în interstițiu (fig. 39). La om s-a arătat că în 50—70% din cazurile de *nefrită lupică cu CIC* se pot evidenția și depozite extraglomerulare de tip granular sau continuu. Depozitele localizate în jurul tubilor, în interstițiu și peritubular conțin IgG (uneori IgM și/sau IgA), complement (C_{1q}, C_3, C_4) și DNA. Aceste depozite se asociază cu infiltrație celulară inflamatorie a interstițiului, fibroză și leziuni ale celulelor tubulare. În alte nefropatii depozitele imune tubulointerstițiale sînt constatate atît de rar în alte boli renale, încît prezența lor poate sugera diagnosticul de nefrită lupică. În unele cazuri de LED tabloul nefropatiei poate fi chiar dominat de manifestările tubulointerstițiale, evoluția ducînd progresiv spre insuficiență renală, cu toate că afectarea glomerulară este minimă. S-ar putea ca în astfel de forme complexele imune tubulo-interstițiale să se formeze local, în urma eliberării de DNA sau de alte antigene intracelulare din celulele tubulare sau din capilarele peritubulare.

Depozite imune tubulo-interstițiale similare au mai fost descrise în cazuri de *sindrom Sjögren, endocardită infecțioasă, alogrefe renale* și *crioimunoglobulinemie mixtă*.

3.2.2. NTI prin autoanticorpi

—*Autoanticorpi anti-MBT*. Este posibil ca experimental să se realizeze o NTI severă prin administrare de preparate eterogene de membrană bazală tubulară (MBT). Această „boală anti-MBT" se caracterizează, în imunofluorescență, prin depozite liniare de-a lungul MBT

Scanned with OKEN Scanner

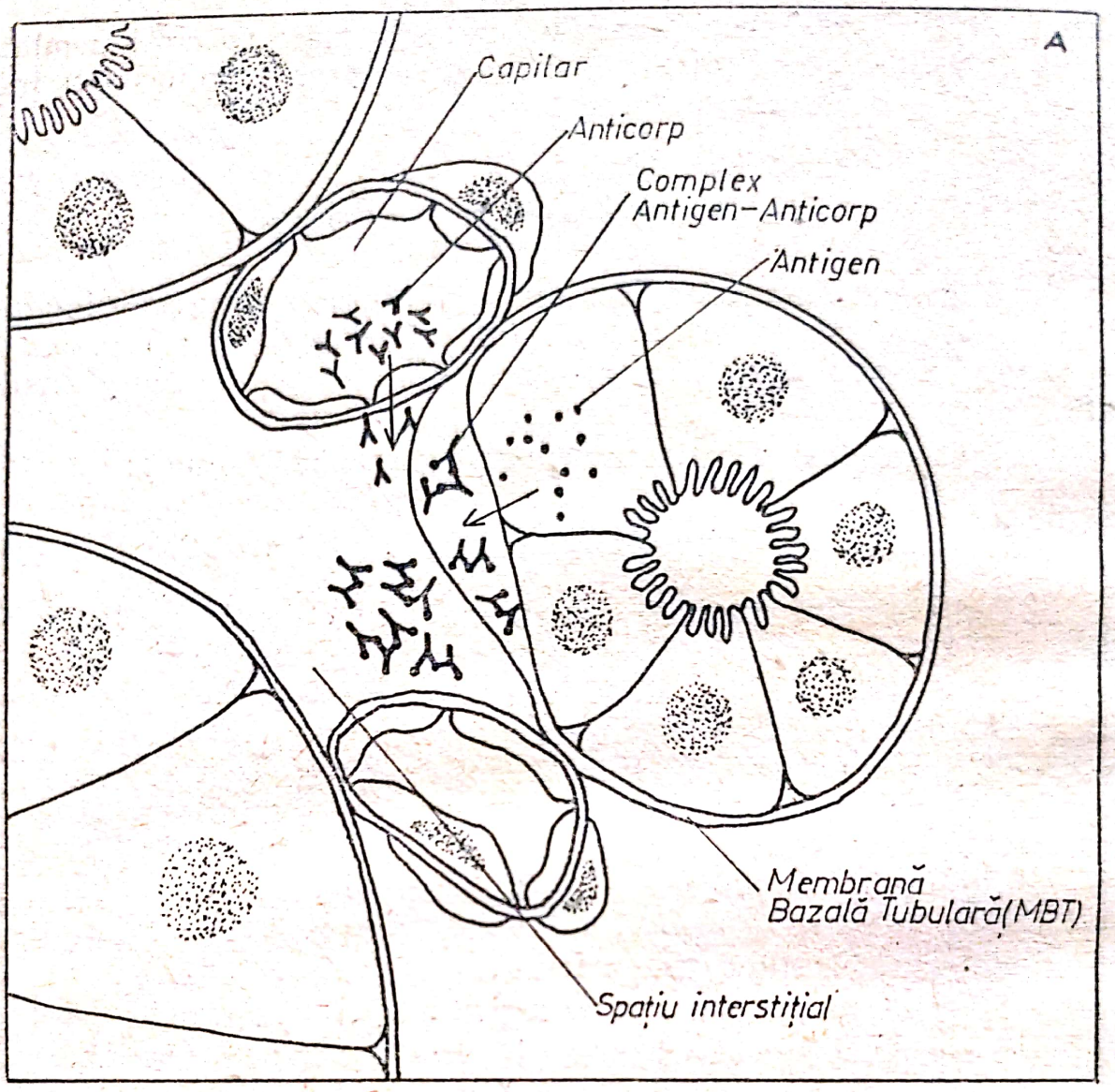


Fig. 39 — Patogeneza nefropatiilor tubulo-interstițiale prin complexe imune circulante: anticorpii circulanți difuzează prin pereții capilarelor peritubulare, combinîndu-se cu un antigen tubular (din citoplasma celulară sau din membrana tubulară); complexele imune se dispun granular în imunofluorescență

a tubului contort proximal (fig. 40). Concomitent s-a dovedit și prezența de autoanticorpi anti-MBT în serul sanguin și în eluatele renale. Antigenele corespunzătoare sînt reprezentate probabil de glicoproteine ale MBT.

La om s-au constatat leziuni tubulo-interstițiale severe prin acumulare liniară de imunoglobuline și complement de-a lungul MBT, în cursul glomerulonefritei rapid progresive din sindromul Goodpasture („nefrită anti-MBG/MBT"). O nefropatie anti-MBT a fost descrisă și în anumite cazuri de NTI prin hipersensibilizare la meticilină și, mai rar, la difenilhidantoină, în cazuri de rejet după transplantarea renală și, în mod excepțional, în unele NTI izolate idiopatice.

Scanned with OKEN Scanner

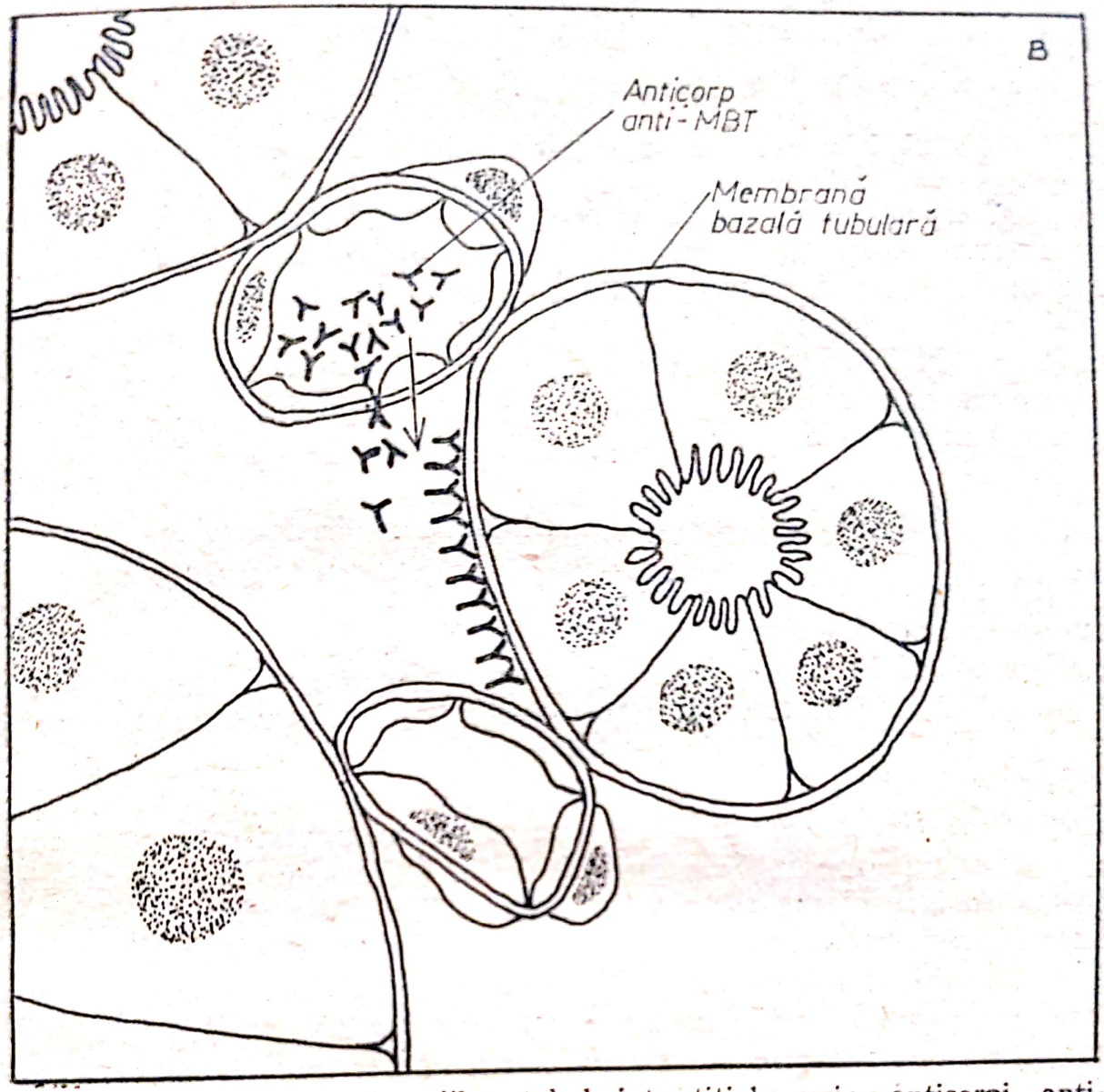


Fig. 40 — Patogeneza nefropatiilor tubulo-interstiţiale prin anticorpi anti-MBT: anticorpii circulanţi sînt dirijaţi împotriva unor componente antigenice ale MBT; depunerile au o dispoziţie liniară în IF

— *Autoanticorpi împotriva unor antigene celulare renale.* În unele NTI experimentale s-au găsit depozite de tip granular de-a lungul MBT, formate *in situ*, prin combinarea de anticorpi circulanţi cu antigene citoplasmatice. Pot apare şi anticorpi circulanţi care reacţionează cu proteina Tamm-Horsfall, sintetizată la nivelul ramurii ascendente a ansei Henle, anticorpi care duc la apariţia unei nefrite tubulo-interstiţiale.

În patologia umană s-au constatat depozite granulare sau continue în unele cazuri de *alografe renale*. Depozitele conţin IgG, IgM şi/sau complement, se însoţesc de leziuni tubulo-interstiţiale şi ar putea fi produse printr-un mecanism imun similar celui din modelele experimentale. Anticorpi împotriva anselor Henle au fost evidenţiaţi în unele cazuri de *acidoză tubulară renală*. S-a descris şi o NTI prin complexe

Scanned with OKEN Scanner

imune formate *in situ*, conținînd antigene ale marginii „în perie" ale celulelor tubulare.

3.2.3 NTI asociate cu depozite locale de complement

În glomerulonefrita membrano-proliferativă tip 2 și în nefropatia glomerulară cu depozite dense în membranele bazale ale rinichiului („glomerulonefrita intramembranoasă") s-au găsit în cazuri avansate leziuni tubulo-interstițiale asociate cu depuneri granulare sau continue de-a lungul MBT și în interstițiu. Depozitele conțin ultimele fracțiuni ale complementului și properdină, iar uneori și IgM. Uneori, în aceste cazuri intervine o activare a complementului pe cale alternă.

3.2.4. NTI prin hipersensibilizare mediată celular

Atît experimental pe animale, cît și la om, s-a descris o NTI prin hipersensibilizare mediată celular în cazuri de rejet al alografei renale. S-a observat că în unele cazuri de glomerulonefrite *produse prin anticorpi anti-MBG* pot apare și infiltrate interstițiale cu celule mononucleare produse prin hipersensibilizare întîrziată față de antigene exogene, bacteriene sau virale, localizate la nivelul rinichiului, sau față de antigene autologe (fig. 41). Aceste infiltrate cu celule mononucleare pot fi rezultatul unei reacții mediate de limfocitele T. Mecanismul apariției acestor leziuni a fost implicat și în patogeneza *NTI abacteriene neobstructive* ca în *pielonefrita abacteriană* sau în *NTI prin reflux* vezico-ureteral și/sau *obstrucție urinară*. Acumularea de celule mononucleare în jurul zonelor ischemice ar putea fi declanșată și de proteina Tamm-Horsfall, deseori constatată în depozitele interstițiale din aceste cazuri. S-ar putea ca imunitatea mediată celular să fie mai importantă în patogeneza anumitor forme de NTI decît mecanismul prin CIC sau prin anticorpi anti-MBT. Astfel de reacții au fost descrise în unele NTI prin hipersensibilizare medicamentoasă.

3.2.5. NTI prin leziuni citotoxice mediate celular dependente de anticorpi

În patogeneza anumitor NTI ar putea juca un rol și leziunile citotoxice declanșate inițial prin fixarea anticorpilor circulanți de celulele epiteliale tubulare și de receptorii Fc ai imunoglobulinelor de pe diverse celule nesensibilizate, cum ar fi monocitele și neutrofilele (fig. 42).

3.2.6. NTI prin hipersensibilizare mediată de tip IgE

În multe cazuri de *NTI medicamentoase* nu pot fi evidențiați anticorpi anti-MBT, dar se constată eozinofilie periferică, creșterea concentrației serice a IgE și infiltrația interstițiului renal cu eozinofile și

Scanned with OKEN Scanner

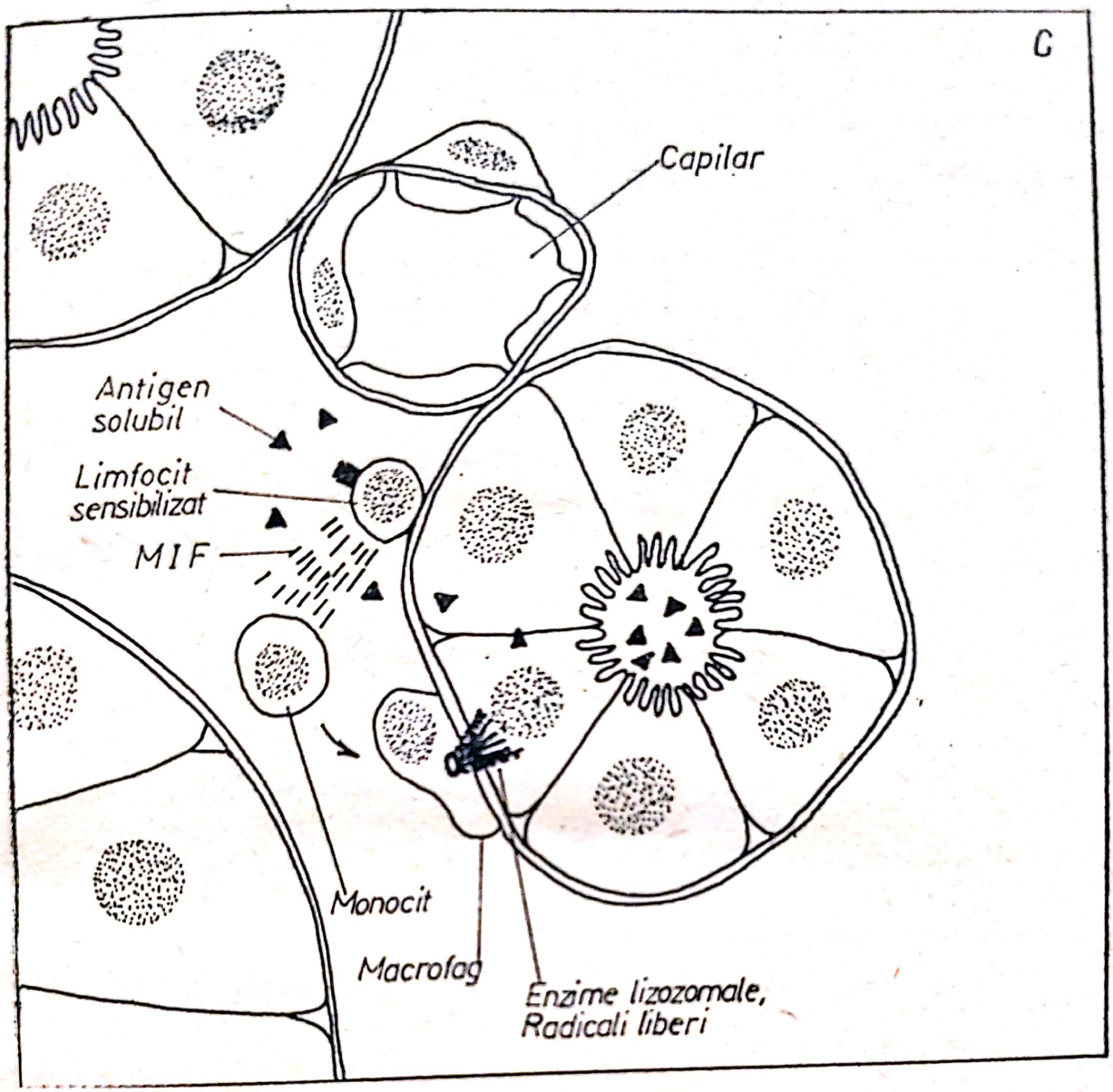


Fig. 41 — Patogeneza nefropatiilor tubulo-interstiţiale prin hipersensibilizare mediată celular: limfocitele sensibilizate activ reacţionează cu un antigen depozitat local pe limfocite, care astfel stimulate sintetizează şi eliberează factori care produc acumulare de macrofagi (MIF) ce intervin în dezvoltarea reacţiei inflamatorii şi leziunilor tisulare

bazofile. Se consideră că aceste NTI pot fi produse prin reacţii de hipersensibilizare de tip IgE.

3.3. Mecanisme toxice

Rinichiul este unul din cele mai vulnerabile organe la acţiunea toxică a unor medicamente sau substanţe chimice. Toate structurile parenchimului renal sînt expuse acţiunii toxicelor. Glomerulii suferă deseori astfel de consecinţe, din cauza mărimii suprafeţei endoteliale de filtrare, care interacţionează şi chimic sau fizic cu toxicele filtrate.

Scanned with OKEN Scanner

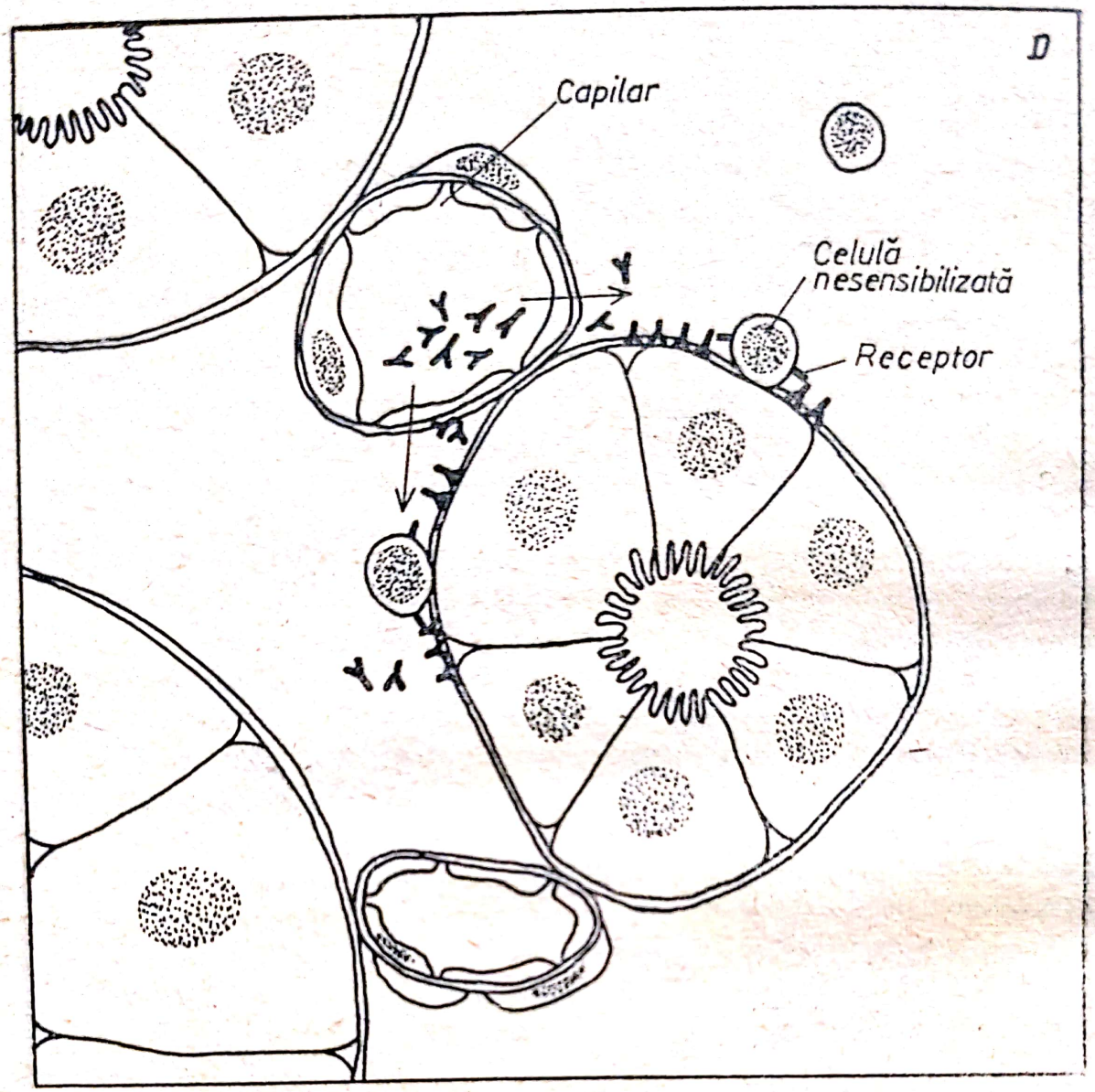


Fig. 42 — Patogeneza nefropatiilor tubulo-interstiţiale prin leziuni citotoxice mediate celular, dependente de anticorp: leziunea este declanşată iniţial de aderarea anticorpilor, îndreptaţi împotriva celulelor epiteliale tubulare, de receptorii IgGFc de pe suprafaţa unor celule sensibilizate, de exemplu monocite sau neutrofile

Tubii şi interstiţiul renal au, la rîndul lor, o serie de particularităţi morfofuncţionale, care explică susceptibilitatea lor crescută la toxice.

Rinichiul reprezintă calea principală de eliminare pentru numeroase substanţe toxice şi medicamentoase. Irigaţia sanguină extrem de bogată face ca rinichiul să fie expus acţiunii unor cantităţi crescute de toxice, chiar în cazul cînd acestea nu ating nivele „toxice" în organism sau cînd concentraţia lor serică este crescută excesiv doar pentru perioade scurte de timp. Concentrarea puternică a agenţilor nefrotoxici la nivelul interstiţiului medularei şi papilelor renale, ca urmare a hipertonicităţii create de mecanismul de contracurent multiplicator, face ca celulele tubulare renale să fie expuse la concentraţii crescute care depăşesc cu

Scanned with OKEN Scanner

mult pe cele întîlnite în orice alt organ. Activitatea metabolică intensă a celulelor epiteliale tubulare, care implică numeroase sisteme enzimatice, poate fi ușor perturbată de substanțele nefrotoxice.

De-a lungul nefronului la potențarea acțiunii toxice intervin în plus, anumite particularități segmentare. Astfel, în special la nivelul tubului contort proximal, o serie de substanțe pot participa la *sistemele de transport tubular*: este cazul anumitor medicamente sau substanțe constituite din acizi sau baze organice care prin aceasta au o afinitate marcată pentru proteinele serice. Fixarea de proteine determină participarea lor la transportul tubular proximal și, drept consecință, se produc concentrații intracelulare și/sau intraluminale crescute, care determină leziuni grave sau chiar moartea celulelor.

În patogeneza NTI toxice sînt posibile mai multe mecanisme care intervin izolat sau asociat: acțiunea toxică directă; mecanisme imunologice; obstrucție intrarenală; alterarea specifică a unor funcții tubulare renale; acțiune de tip hormonal; retenție sau depleție de constituenți normali; condiții diverse (afectare vasculară sau nefropatii preexistente).

1. *Acțiunea toxică directă* asupra celulelor epiteliale tubulare se traduce prin necroză celulară sau prin perturbarea funcției metabolice normale și se exercită fie prin alterarea respirației celulare la nivel mitocondrial, fie prin perturbarea sistemelor enzimatice. Aceste acțiuni pot fi suficient de marcate pentru a diminua sau opri complet desfășurarea proceselor energetice celulare. În mecanismul acțiunii toxice a fenacetinei este incriminat în special metabolitul său, acetaminofenol. Acesta se fixează de proteinele intracelulare și scade conținutul de glutation, ducînd la alterări oxidative ireversibile.

În cazul substanțelor lipofile poate interveni o interacțiune directă cu membrana plasmatică a celulelor tubulare, ducînd la modificarea permeabilității acesteia și la perturbarea osmoreglării, tumefierea și moartea celulei. La rîndul lor, substanțele hidrofile pot interacționa cu sistemele transporturilor membranei sau cu procesele de difuziune pasivă, rezultatul fiind de asemenea lezarea și dezintegrarea celulară.

Efectul toxic direct este dependent de structura chimică a toxicului, doza, calea și ritmul de administrare, durata expunerii și metaboliții derivați. Prin mecanism toxic direct apar, de exemplu, leziuni tubulare după administrarea de gentamicină și amfotericină B.

2. *Mecanismele imunologice* pot interveni în producerea leziunilor tubulo-interstițiale prin numeroși agenți nefrotoxici (metale grele, penicilamină, meticilină, cloxacilină etc.). Poate interveni depunerea de complexe imune conținînd antigen anti-membrană bazală tubulară sau complexe imune formate *in situ* ducînd la procese inflamatorii tubulo-interstițiale acute sau cronice.

3. *Mecanismele obstructive intrarenale* pot acționa în cazul drogurilor sau metaboliților acestora, care au o solubilitate scăzută în mediu acid și precipită în lumenul tubular, la nivelul segmentelor distale ale ne-

Scanned with OKEN Scanner

fronului; de ex. după sulfamide se poate produce insuficiență renală acută. Un mecanism similar intervine în precipitarea acidului uric în nefronul distal în condiții de concentrație crescută și *p*H scăzut, ducînd la obstrucție intrarenală și la leziuni tubulo-interstițiale.

4. *Alterarea specifică a unor funcții tubulare renale* poate interveni în cazul drogurilor care alterează capacitatea de concentrație și diluție, produc perturbarea excreției apei și sodiului (nicotină, narcotice) sau tulbură procesele de acidifiere (acetazolamida).

5. *Acțiuni de tip hormonal* intervin în cazul drogurilor cu proprietăți antidiuretice, fie prin creșterea efectului ADH-ului la nivel tubular renal, fie prin creșterea directă a eliberării neurohipofizare a ADH-ului (de ex. prin agenți hipoglicemianți și droguri citotoxice). Alteori, dimpotrivă, se produce poliurie, fie prin modificarea sintezei și eliberării ADH-ului (alcool, fenitoină), fie prin influențarea mecanismului de concentrare renală (litiu). Inhibiția sintezei prostaglandinelor renale, determinată de aspirină și de alte droguri antiinflamatoare nesteroidiene, ar produce o ischemie renală prelungită care intervine în mecanismul nefropatiei analgezice.

6. *Retenția sau depleția unor constituenți normali ai organismului* poate fi uneori mecanismul toxic (hipokaliemia după administrare prelungită de diuretice sau hipocalcemia după citostatice).

7. O situație deosebită există în cazul cînd agresiunea toxică survine pe o alterare vasculară sau *nefropatie preexistentă* asociate cu deteriorarea funcției renale. În astfel de cazuri se adaugă riscul important de acumulare a agenților toxici, cu consecințe generale, dar și cu efecte grave asupra nefronilor funcționali restanți.

8. Trebuie ținut seama de *vîrsta* bolnavului, deoarece la pacienții vîrstnici, mai ales peste 70 ani, funcția renală poate fi deficitară chiar în lipsa unor nefropatii preexistente.

3.4. Factori mecanici

a) *Obstrucția urinară* reprezintă un mecanism important în numeroase NTI, care sînt determinate etiologic de obstrucție sau reprezintă un element supraadăugat altor cauze de NTI. Consecințele unei obstrucții urinare la nivelul parenchimului renal sînt atît structurale, cît și funcționale. Alterațiile histopatologice și efectele lor asupra funcției renale, depind de sediul, de gravitatea, precum și de durata obstrucției. Alterarea parenchimului renal poate fi explicată prin trei cauze principale: creșterea presiunii ureterale înaintea obstacolului, diminuarea fluxului sanguin renal și prezența infecției bacteriene a tractului urinar, care are rol important în nefropatiile obstructive. Histologic, modificările

Scanned with OKEN Scanner

inițiale constau în dilatarea sistemului tubular al nefronului, predominant la nivelul tubului colector și segmentelor tubulare distale. Ulterior se produce aplatizarea și atrofia celulelor respective, interesînd și tubul proximal. Glomerulii rămîn, în general, neafectați, dar se poate constata o dilatare a spațiului Bowman și, ulterior, apariția unui grad de fibroză periglomerulară. În urma ischemiei tubulare, consecință a efectelor combinate ale scăderii fluxului sanguin renal și obstrucției tractului urinar, se dezvoltă o fibroză interstițială asociată cu infiltrat mononuclear care, în parte, reprezintă și rezultatul unei pielonefrite asociate. În patogeneza nefropatiei obstructive un rol important îl au alterațiile hemodinamice renale. Fluxul sanguin renal scade în funcție de durata obstrucției ureterale. Creșterea presiunii ureterale are ca efect direct scăderea fluxului medular intern. Scăderea fluxului sanguin poate perturba reglarea hormonală intrarenală (producția de hormoni vasoactivi — prostaglandine). Pe de altă parte creșterea presiunii ureterale duce și la scăderea filtrației glomerulare prin creșterea presiunii intratubulare. Această scădere se asociază cu alterarea funcțiilor tubulare, tradusă prin diminuarea excreției sodiului, a clearanceului apei libere și deficitul capacității de concentrație și de acidifiere urinară.

b) *Refluxul vezico-ureteral.* În NTI refluxul vezico-ureteral (RVU) reprezintă uneori cauza determinantă a unei *nefropatii prin reflux*, iar alteori este un factor patogenetic asociat. Se constată alterații ale parenchimului renal, caracterizate prin procese inflamatorii cronice, însoțite de formarea de cicatrici corticale; procesele inflamatorii cu evoluția cicatricială apar în zonele în care se produce un *reflux intrarenal*, consecință a creșterii presiunii intravezicale și ureterale. Leziunile caracteristice survin la polul superior al rinichiului sau la cel inferior, alteori sînt bipolare, rareori sînt difuze.

Refluxul pielo-tubular, denumit și *reflux intrarenal*, se produce cu predilecție în așa-zisele „papile compuse", rezultate din fuziunea parțială a mai multor papile în cursul dezvoltării embrionare renale. Papilele compuse se găsesc mai ales în regiunile polare ale rinichiului și în multe cazuri prezintă orificii deschise ale canalelor Bellini, în timp ce celelalte papile prezintă deschideri „în fantă" (slit-like), care formează o barieră efectivă în fața fluxului retrograd urinar. Refluxul intrarenal are drept consecințe alterații hemodinamice, trecerea în interstițiu a unor constituenți urinari și producerea de reacții imune, umorale și celulare. Astfel de reacții imune au fost dovedite atît față de antigene bacteriene sau antigene autologe, cît și față de constituenții urinari extravazați în interstițiu, cum ar fi proteina Tamm-Horsfall. În plus, un rol important în producerea leziunilor parenchimului renal în nefropatia prin reflux îl are infecția urinară asociată.

Scanned with OKEN Scanner

3.5. Mecanisme metabolice

În patogeneză NTI pot interveni mecanisme metabolice multiple, legate de activitatea metabolică generală sau de activitatea metabolică proprie celulelor tubulare renale. Astfel, în cursul metabolismului unor substanțe rezultă compuși intermediari care pot leza direct sau indirect celulele tubulare renale (de ex, în cazul *NTI gutoase* mecanismul principal este considerat precipitarea acidului uric în tubii contorți distali și în cei colectori). Depunerea cristalelor de acid uric este favorizată de pH-ul scăzut și urina concentrată, iar cristalele sînt înconjurate de o reacție inflamatorie caracterizată prin infiltrație cu celulele mononucleare, celule gigante și țesut fibros. Concomitent se produc și leziuni degenerative ale vaselor, cu îngroșarea și hialinizarea intimei. Procesul declanșator ar fi depunerea intratubulară de acid uric, iar atrofia tubulară și fibroza interstițială ar interveni în mod secundar. Alți autori consideră că depunerea inițială a acidului uric are loc la nivelul interstițiului, reacția inflamatorie fiind consecutivă depunerii. O altă teorie implică în patogneza NTI gutoase o intoxicație subclinică asociată cu plumb.

În cazul *NTI prin hipercalcemie*, leziunile tubulo-interstițiale au un mecanism complex în care intervin depunerile de calciu, dar rolul cel mai important îl joacă atrofia obstructivă, modificările vasculare și infecția urinară. Hipercalcemia ar putea diminua permeabilitatea față de apă a canalelor colectoare. Calciul acționează la nivelul adenilciclazei pentru a se opune acțiunii ADH-ului, ceea ce ar explica hipostenuria constatată clinic. Date recente sugerează că efectele hipercalcemiei asupra mecanismelor de concentrație pot fi legate de sinteza prostaglandinei medulare E_2 (PGE_2), care mărește fluxul sanguin medular și poate inhiba transportul activ secundar al clorului la nivelul ansei Henle.

Una din particularitățile metabolice ale celulelor tubulare renale este capacitatea lor selectivă de a decupla unele legături proteice. Multe substanțe toxice circulă în sînge fixate de proteinele circulante; această fixare poate inactiva proprietățile lor toxice inițiale. Astfel de substanțe devin însă nocive pentru celulele renale care decuplează legăturile lor proteice. Celulele tubulare renale devin astfel „victima" propriei lor activități metabolice.

3.6. Mecanisme vasculare

În activitatea sa funcțională rinichiul necesită un mare consum de oxigen; el primește un flux sanguin de 20—25% din debitul cardiac, în timp ce greutatea lui reprezintă doar 0,4% din cea a organismului.

Scanned with OKEN Scanner

Activitatea tubulară este cea care necesită în mod special un consum mare de oxigen în cursul proceselor de transport al apei și solviților, celulele tubulare fiind foarte sensibile la tulburările de ofertă, transport și utilizare finală a oxigenului.

În raport cu zona corticală, care primește 90% din fluxul sanguin renal, zona medulară are o irigație mai săracă. În plus, particularitățile morfologice ale capilarelor interstițiale și traiectul lung în „ac de păr" al vaselor recta, fac ca circulația interstițială să fie deosebit de expusă la diverse tulburări determinate de:

— *leziunile proprii medularei* (infiltrația, edemul și fibroza țesutului interstițial) pot comprima sau oblitera rețeaua de capilare;

— *tulburările circulației capilare glomerulare*, care survin în diverse glomerulopatii;

— *afectarea vasculară* însăși prin procese de arterioscleroză.

Indiferent de natura tulburării fluxului sanguin prin capilarele interstițiale, rezultatul va fi ischemia și atrofia tubulară consecutivă. În cazul alterării rapide și complete a circulației renale, morfologic poate surveni o necroză tubulară acută. Astfel de tulburări circulatorii pot fi rezultatul unui proces inflamator de natură imunologică sau infecțioasă; sînt secundare unei coagulări intravasculare diseminate sau altor factori; uneori apar doar alterări *funcționale* de cauze toxice sau ischemice ale microcirculației renale care pot duce la insuficiență renală acută. Tulburarea fluxului sanguin renal poate fi datorită anomaliilor reologice ale sîngelui (de ex. în caz de anemie drepanocitară sau hipervîscozitate sanguină). Aceste modificări afectează în principal circulația medulară renală și se însoțesc de scăderea capacității de concentrație sau în cazuri severe de necroză papilară. Necroza papilară care survine relativ frecvent în NTI se explică în mare parte prin ischemia medulo-papilară care se poate asocia cu diverși factori (infecția medularei, alterații degenerative ale rețelei arteriolo-capilare în diabetul zaharat, deformarea hematiilor în drepanocitoză etc.).

Ca și în afecțiunile glomerulare, prezența hipertensiunii arteriale poate agrava considerabil progresiunea diverselor NTI. Mecanismul este legat în multe cazuri de ischemia secundară sclerozei vasculare intrarenale, consecutivă deseori HTA. Pe lîngă ischemia și atrofia ischemică tubulară secundară perturbațiilor fluxului sanguin prin capilarele interstițiale este posibil ca în unele cazuri de NTI să se dezvolte și o glomeruloscleroză difuză sau focală. Aceasta complică mai ales NTI în stadiul avansat, asociate cu HTA, de exemplu pielonefrita cronică, nefropatia analgezică, nefropatia ischemică balcanică ș.a.

Scanned with OKEN Scanner

3.7. Mecanisme neoplazice

Afectarea tubulo-interstițială poate surveni în diverse boli maligne prin mecanisme multiple: *direct*, prin invazia tumorală a parenchimului renal sau a căilor urinare; *indirect* pe căi diverse prin *mecanisme imunologice* (antigene tumorale care declanșează formarea de anticorpi și complexe imune circulante), prin *anomalii metabolice* consecutive bolii neoplazice (hiperuricemie, hipercalcemie etc.) sau prin elaborarea excesivă de către tumori a unor substanțe care produc leziuni tubulo-interstițiale (hormonul paratiroidian, proteina Bence-Jones ș.a.); *iatrogen*, prin chimioterapia antitumorală, alte substanțe nefrotoxice sau prin iradiere.

3.8. Mecanisme fizice

Expunerea rinichilor la șoc termic, electric sau iradierea terapeutică sau accidentală poate duce la leziuni tubulo-interstițiale în care mecanismul predominant este afectarea vasculară, care are drept consecință apariția unor leziuni tubulo-interstițiale ischemice, urmate de fibroză și atrofie ischemică și scleroză progresivă.

3.9. Mecanisme ereditare

În NTI cu predominarea anomaliilor tubulare care sînt de cauză ereditară pot să intervină diverse mecanisme patogenetice: defectul interacțiunii substrat-membrană; defectul producerii sau ofertei energetice necesare transportului tubular; un proces de transport limitat de gradient consecutiv acumulării intracelulare a unei substanțe; pierderea (*backleak*) excesivă a unei substanțe reabsorbite ducînd la diminuarea reabsorbției nete sau chiar la o aparentă secreție; pierderea excesivă a unei substanțe secretate avînd drept consecință scăderea secreției nete sau chiar a reabsorbției aparente; alterarea producției unui hormon de către celulele tubulare; alterarea răspunsului tubilor renali la un hormon secretat extrarenal, datorită fie unui defect a interacțiunii hormon-receptor, fie unei anomalii a fenomenelor postreceptoare.

Aceste mecanisme sînt greu de recunoscut la fiecare caz în parte și pot acționa în mod asociat, dar sînt importante în cunoașterea acestui grup de NTI.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 4

CLASIFICAREA NEFROPATIILOR TUBULO-INTERSTIȚIALE

Grupul nefropatiilor tubulo-interstiționale este eterogen și nu permite o clasificare unitară. Au fost folosite diverse criterii de clasificare: etiologice, patogenetice, morfopatologice, clinico-biologice și fiziopatologice.

În practica nefrologică cele mai utile clasificări sînt: clinico-biologică și fiziopatologică.

4.1. Clasificarea clinico-biologică

În raport cu manifestările clinico-biologice, evoluția și aspectul morfopatologic pot fi deosebite două forme principale de NTI: acute și cronice.

4.1.1. Nefropatiile tubulo-interstiționale acute

NTI acute sînt caracterizate printr-un debut acut, evoluție de scurtă durată (cîteva zile sau săptămîni) fiind asociate deseori cu scăderea rapidă a funcției renale. Histologic predomină edemul și infiltrația țesutului interstițial, fie cu neutrofile și eozinofile, fie cu limfocite, plasmocite și monocite. Sînt afecțiuni care se întîlnesc frecvent în practică, iar în prezent, incidența lor este chiar în creștere, mai ales datorită utilizării pe scară largă a medicamentelor și substanțelor toxice, care reprezintă principala cauză. În afară de NTI acute medicamentoase, care sînt deseori imune, se întîlnesc și NTI acute de origine infecțioasă (pielonefrită acută ascendentă sau NTI acute hematogene) și, rareori, NTI acute asociate unor boli sistemice. Este foarte probabil că la creșterea incidenței acestor afecțiuni contribuie și ameliorarea calității diagnosticului nefrologic, în special în ultimele două decenii.

Scanned with OKEN Scanner

Semnele de afectare renală sînt deseori reduse și necaracteristice, pentru precizarea diagnosticului fiind necesară practicarea biopsiei renale.

Modul de prezentare clinică poate fi variat: uneori există un tablou de *pielonefrită acută*, cu semne de infecție urinară (disurie, piurie), asociată cu febră, lombalgii și mărirea volumului rinichilor, care sînt dureroși la palpare; rareori predomină tabloul general al unei *boli infecțioase*, în timp ce manifestările renale sînt mai reduse. Este necesar ca în toate cazurile de NTI acute să se caute eventualii factori favorizanți uropatici. Un alt mod de prezentare este *insuficiența renală acută* (IRA), care reprezintă, în acest caz, manifestarea clinică majoră a NTI acute. IRA poate avea o intensitate variabilă, de la deficit funcțional latent pînă la forme severe cu instalarea rapidă sau fulminantă a tabloului uremiei. În majoritatea cazurilor ureea și creatinina sanguine ajung la valori foarte ridicate, în decurs de cîteva zile sau săptămîni. IRA poate avea caracter tipic, oligoanuric, sau poate lua o formă neoligurică. Trebuie acordată atenție posibilității asocierii IRA cu semne de hipersensibilizare alergică: febră, erupții cutanate morbiliforme, artralgii, eozinofilie sanguină și uneori icter. Aceste forme sugerează o NTI acută prin reacții imunologice medicamentoase (mai ales la antibiotice). Diagnosticul este dificil deoarece IRA se poate instala insidios, abia după cîteva zile de la începerea tratamentului medicamentos în cauză. Mai rareori se întîlnește un tablou de NTI acută, cu insuficiență renală asociată și cu semne de glomerulopatie, prezentînd o proteinurie de intensitate nefrotică.

Examenul urinii poate arăta un sediment lipsit de anomalii sau alteori prezența semnelor de inflamație renală: leucociturie și hematurie. Leucocituria poate avea intensitate variabilă, moderată sau intensă (piurie). Se găsesc relativ frecvent și cilindrii (leucocitari, epiteliali, hialini) fără a avea însă o semnificație diagnostică deosebită. În cazurile de NTI acute prin reacții medicamentoase se poate constata prezența de eozinofile în urină (eozinofilurie). Hematuria microscopică este relativ frecventă, în timp ce, mai rar, poate apare și hematuria macroscopică. Se constată rareori și cilindri hematici, care pot duce la confuzii diagnostice cu glomerulonefritele acute. Proteinuria este moderat crescută, de obicei între 1 și 2 g/24 h. Numeroși bolnavi cu NTI acute pot prezenta anumite *manifestări de disfuncție tubulară*, cum ar fi: deficitul capacității de concentrație a urinii, alterarea capacității de conservare a sodiului, deficitul acidifierii urinare, deficitul excreției de potasiu și, mai rar, tabloul unui sindrom Fanconi. De regulă, aceste semne de disfuncție tubulară sînt mai puțin marcate decît în NTI cronice și necesită evidențierea lor prin investigații speciale.

Evoluția și prognosticul NTI acute sînt favorabile, în marea majoritate a cazurilor. Dacă diagnosticul este corect și cauza declanșatoare depistată din timp (reacția medicamentoasă sau toxică, infecție urinară

Scanned with OKEN Scanner

sau generală) evoluția poate duce la vindecarea completă. Foarte rar poate persista o disfuncție renală reziduală.

4.1.2. Nefropatiile tubulo-interstițiale cronice

NTI cronice sînt caracterizate printr-o evoluție prelungită, deseori inaparentă clinic, avînd o durată de mai mulți ani și ducînd, obișnuit, la instalarea lent progresivă a insuficienței renale cronice. Histologic se constată fibroză interstițială, atrofie tubulară și infiltrație celulară cu mononucleare. Este sigur că NTI cronice au o incidență ridicată, însă nu există date statistice suficient controlate. Se consideră chiar că acest tip de afectare rămîne încă un domeniu relativ neglijat al nefrologiei clinice. În ultimele decenii o dată cu aplicarea pe scară largă a terapiei de supleere a funcției renale în stadiile terminale ale insuficienței renale cronice, s-au făcut studii mai importante în privința etiologiei acestor cazuri și se poate considera că NTI cronice reprezintă cel puțin 25—30% din cauzele insuficienței renale terminale.

Cauzele NTI cronice sînt foarte variate: infecția bacteriană, pielonefrita cronică, intoxicațiile profesionale (plumb, cadmiu, beriliu etc.), abuzul de medicamente (fenacetină, aspirină, antiinflamatorii ș.a.), anomaliile homeostazice (hipokaliemie, hipercalcemie, hiperuricemie, hiperoxalurie), reacțiile imunologice, anomaliile congenitale și ereditare, iradierile regiunii renale ș.a.

Tabloul clinic este deseori necaracteristic. NTI cronice debutează insidios și sînt, de obicei, bine tolerate mai mulți ani, timp în care bolnavii își pot continua activitatea obișnuită și chiar cea profesională, pînă într-un stadiu avansat, cu apariția hipertensiunii arteriale și/sau insuficienței renale cronice. În cazuri mai rare NTI cronice pot fi precedate de NTI acute sau de tulburări funcționale ale aparatului urinar inferior (infecții urinare recidivante, tulburări micționale). Deseori lipsesc orice antecedente de nefropatie sau orice fel de simptome urinare. Manifestările clinice ale NTI cronice sînt consecința proceselor cicatriciale și inflamatorii de la nivelul interstițiului, precum și modificărilor funcționale ale structurilor conținute în interstițiu și, în primul rînd, ale tubilor. În unele cazuri se asociază semne de afectare glomerulară și vasculară. Semnele de inflamație renală sînt reduse sau absente și, de regulă, lipsesc și semnele generale nespecifice de inflamație, ceea ce explică dificultatea diagnosticului. La examenul clinic se poate constata uneori micșorarea volumului renal, dar acest semn este evidențiat mai ales de urografia i.v. Examenul radiologic arată micșorarea rinichilor, care poate fi bilaterală și deseori asimetrică. Se constată un contur cortical neregulat, cu prezența de cicatrici. Sistemul calicial este uneori normal, dar alteori prezintă anomalii (aplatizări, deformări în formă de cupă etc.), în raport cu procesele cicatriciale subjacente. Investigațiile

Scanned with OKEN Scanner

radiologice pot evidenția și semne de obstrucție a tractului urinar, necroză papilară sau calcifieri renale.

Examenul urinii poate arăta leucociturie de intensitate variabilă, precum și hematurie, care este de obicei redusă. Numărul leucocitelor depășește pe cel al hematiilor. În majoritatea cazurilor lipsesc cilindri urinari. O semnificație mai importantă o are prezența leucocituriei fără bacteriurie. În cazurile complicate, cu infecție urinară activă sau cu necroză papilară, pot apare în urină modificări caracteristice corespunzătoare. Hematuria apare mai ales în NTI cronice din nefropatia analgezică, nefropatiile obstructive și bolile chistice ale rinichiului. Proteinuria este deseori constatată, fiind, în general, sub 1—2 g/24 h și avînd caracter de proteinurie „tubulară".

O caracteristică majoră a NTI cronice este prezența *insuficienței renale*. Gradul deficitului funcțional renal este variabil. Cînd bolnavii se prezintă prima dată la medic insuficiența renală este, de regulă, ușoară sau moderată, dar urmărirea pacientului arată că deficitul funcției renale este progresiv. Există însă cazuri cînd bolnavii ajung la medic abia în stadiul de insuficiență renală severă, deoarece aceasta se instalează insidios și, de obicei, lipsesc semnele majore care atrag atenția bolnavului (edemele, proteinuria marcată cu sindrom nefrotic, hematuria macroscopică și hipertensiunea arterială). Tensiunea arterială poate fi însă crescută în unele cazuri, iar cercetarea proteinuriei evidențiază deseori creșterea marcată a beta-2-microglobulinei. Trebuie acordată o atenție deosebită unor criterii importante de orientare a diagnosticului, reprezentate de anomaliile funcționale ale tubilor și interstițiului renal. Acestea sînt similare cu semnele de disfuncție tubulară menționate la NTI acute, dar deseori sînt mai severe și pot duce la manifestări clinice sugestive. Aceste anomalii tubulare sînt nespecifice, fiind calitativ aceleași ca în insuficiența renală cronică de alte cauze. Există însă diferențe cantitative, în sensul că, la același grad de insuficiență renală, disfuncția tubulară este mai marcată și apare mai precoce în NTI cronice.

Principala anomalie este diminuarea severă a *capacității de concentrație maximală a urinii*, care se poate traduce prin poliurie și nicturie. Astfel de manifestări apar frecvent chiar în stadiul de retenție azotată compensată sau moderată și ele survin mai precoce, în special la bolnavii cu NTI cronice de natură obstructivă. Paralel există și o diminuare a *capacității de diluție*, dar deficitul concentrației este mai important, mai sever și mai precoce. Se observă de asemenea un *deficit al capacității de conservare a sodiului*. În cazurile tipice de NTI cronice, balanța sodiului poate fi menținută dacă ingestia de sare este în limite normale. Poate apare însă uneori sindromul „pierderii de sare" însoțit de episoade de depleție volemică, survenind mai ales cu ocazia unor pierderi gastrointestinale, restricții dietetice excesive de sare sau la bolnavi cu confuzie mintală. Astfel de anomalii severe ale conservării sodiului apar mai

Scanned with OKEN Scanner

frecvent în NTI cronice cauzate de boala chistică a medularei sau în obstrucțiile urinare. Se mai constată deseori și *diminuarea secreției tubulare a ionilor de hidrogen*, apărînd obișnuit înainte ca filtrația glomerulară să fie mult diminuată. Deficitul acidifierii urinare are ca rezultat o acidoză metabolică asociată deseori cu hipercloremie. Uneori există și *diminuarea secreției renale de potasiu*, asociată cu hiperkaliemie. În plus, drept consecință a leziunilor caracteristice ale NTI cronice, și în special a modificărilor interstițiale, pot surveni și *anomalii ale activității endocrine a rinichiului*, deoarece la acest nivel se elaborează renina, eritropoietina și 1,25-dihidroxivitamina D.

O anomalie rară, dar proprie NTI cronice, este sindromul de hipoaldosteronism hiporeninemic, manifestat printr-o hiperkaliemie, în discordanță cu gradul deficitului funcțional renal. Același sindrom poate avea drept cauză o rezistență la aldosteron, anomalie rară, care se întîlnește, de asemenea, numai în cazuri de NTI cronice. Scăderea producției de eritropoietină reprezintă în NTI cronice cauza principală a anemiei, care este mai marcată decît ar fi de așteptat, în raport cu gradul insuficienței renale. Această particularitate se întîlnește mai ales în boala chistică a medularei rinichiului, în nefropatia analgezică și în NTI din mielomul multiplu. Deseori tegumentele au o nuanță particulară galben-cenușie. Deficitul procesului de hidroxilare a 25-dihidroxivitaminei D are drept urmare osteodistrofia renală, mai precoce și importantă decît în insuficiența renală din nefropatiile glomerulare. În raport cu sediul leziunilor tubulo-interstițiale pot fi deosebite mai multe *tipuri de defecte funcționale*: disfuncția tubulară proximală, disfuncția tubulară distală, disfuncția medulară și papilară, precum și o disfuncție tubulară asociată cu anomalii glomerulare. În unele cazuri pot fi afectate doar funcțiile tubulare parțiale, în mod izolat sau combinate între ele. În anumite NTI cronice pot apare și alte manifestări clinice. Astfel, bolnavii se pot prezenta inițial cu semne de *nefrolitiază*, în special în NTI cronice prin hipercalcemie, hiperuricemie, hiperoxalurie și sarcoidoză. Alte ori pot prezenta semne de *procese maligne ale căilor urinare*, cum este cazul bolnavilor cu nefropatie endemică balcanică sau nefropatie analgezică. Este de asemenea de reținut posibilitatea complicării unor NTI cronice cu *necroză papilară renală*, mai ales la bolnavi cu nefropatie analgezică, nefropatie obstructivă și anemie drepanocitară.

Evoluția și prognosticul NTI cronice sînt variabile, în funcție de etiologie, de momentul stabilirii diagnosticului și de posibilitatea corectării factorului cauzal. Forma mai frecvent întîlnită de NTI cronică de natură bacteriană (pielonefrita cronică) nu se complică întotdeauna cu hipertensiune arterială cu potențial malign și cu insuficiență renală terminală. În absența unui factor uropatic sau a unei nefropatii asociate, infecția urinară la tineri și la adulți de vîrstă medie duce destul de rar la hipertensiune și la insuficiență renală terminală.

Scanned with OKEN Scanner

Trebuie menționat că în grupul NTI cronice există numeroase *cauze eventual curabile ale insuficienței renale cronice*, cum ar fi obstrucțiile urinare, litiaza reno-urinară, hipercalcemia, hiperuricemia, depleția de potasiu ș.a.

4.2. Clasificarea fiziopatologică: disfuncții tubulare

Localizarea tubulară și interstițială a leziunilor în NTI are drept consecință apariția unor tulburări fiziopatologice și, în special, a unor anomalii hidro-electrolitice. Cunoașterea și evidențierea lor are mare importanță practică. În multe cazuri, prezența lor constituie chiar primul indiciu de orientare a diagnosticului de NTI. Dar și în NTI deja precizate este important să se stabilească eventuala asociere cu disfuncții tubulare și anomalii hidroelectrolitice, în vederea corectării lor terapeutice, precum și a urmăririi evoluției și prognosticului.

Aceste anomalii au fost menționate și nu sînt specifice nefropatiilor tubulo-interstițiale (de ex. acidoza, hiperkaliemia, deficitul capacității de concentrație) deoarece se regăsesc și în nefropatii glomerulare primitive unde survin însă doar în stadiul avansat de insuficiență renală; dimpotrivă, în NTI astfel de anomalii apar într-un stadiu mult mai precoce și sînt mult mai marcate. Există apoi anumite NTI în care leziunile interesează numai un singur segment al nefronului, determinînd apariția unor tulburări hidrice sau electrolitice care nu se constată în alte cazuri de NTI. Rezultă astfel diverse *sindroame fiziopatologice de afectare tubulară.*

În general, sindroamele tubulare sînt caracterizate prin atingerea unuia sau mai multor sisteme de transport tubular. Cele mai caracteristice sindroame tubulare sînt cele care nu se asociază cu o diminuare a filtrației glomerulare.

Funcțiile tubulare pot fi electiv sau predominant afectate prin trei mecanisme: *anatomice*, în raport cu leziuni loco-regionale, congenitale sau cîștigate, interesînd, de obicei, mai multe sisteme de transport proprii segmentului nefronic afectat; *biochimice*, care constau din perturbarea uneia din etapele de transport tubular (la nivelul polului luminal, citoplasmei sau polului bazal al celulei epiteliale tubulare); *lipsa de răspuns la un hormon circulant* (ADH sau PTH) sau *carența unui hormon* eliberat la nivelul rinichiului (de ex. forma activă a vitaminei D).

În raport cu sediul leziunilor predominante pot fi deosebite mai multe *tipuri de sindroame fiziopatologice* de afectare tubulară.

4.2.1. Disfuncția nefronului proximal

NTI care afectează în mod predominant tubul contort proximal se caracterizează prin pierdere urinară excesivă a solviților care în mod normal sînt reabsorbiți preferențial la acest nivel. Tubul proximal poate

Scanned with OKEN Scanner

fi afectat în totalitatea sa, dar alteori pot fi constatate atingeri elective ale unui anumit sistem de transport tubular.

a) În cazul afectării nefronului proximal în activitatea sa totală se constată bicarbonaturie, aminoacidurie, fosfaturie, uricozurie și pierderi de proteine cu greutate moleculară mică (lizozim, beta-2-microglobuline). Concomitent cu evidențierea acestor pierderi urinare excesive se constată scăderea concentrațiilor serice ale solviților respectivi. Pe plan clinic, aceste NTI se manifestă prin *acidoză tubulară renală proximală* (tip II) sau prin *sindrom Fanconi*.

Disfuncția nefronului proximal poate fi întîlnită în diverse condiții: mielom multiplu (care la adulți reprezintă cauza cea mai importantă a sindromului Fanconi); intoxicație cu metale grele (plumb, cadmiu, mercur); hemoglobinurie paroxistică nocturnă; anumite boli cu mecanism imunologic (LED, hepatita cronică activă, rejetul transplantului renal); leucemie acută mielocitară; NTI idiopatice prin anticorpi anti-MBT.

b) *Atingerea electivă* a unui anumit sistem de transport poate apare în diferite condiții care, de obicei, au la bază tulburări congenitale dar, în cazuri rare, pot fi produse și de NTI cîștigate. Dintre aceste *sindroame tubulare pure* menționăm:

— *glicozuria normoglicemică* sau diabetul renal izolat, maladie familială în care la polul luminal al celulelor tubulare numărul situsurilor care asigură transportul glucozei este mai redus (glicozurie renală tip A) sau există o afinitate mai scăzută pentru glucoză a acestor situsuri (glicozurie renală tip B);

— *cistinuria* asociată cu excreție anormală de lizină, ornitină, arginină și cistină. Este o afecțiune congenitală și familială relativ frecventă, ducînd la litiază cistinică;

— *hipofosfatemia familială* legată de cromozomul X;

— *pseudo-hipoparatiroidismul*.

4.2.2. Disfuncția nefronului distal

Anumite NTI afectează în mod predominant tubul contort distal și tubul colector cortical, segmente care împreună formează nefronul distal. Astfel de NTI se caracterizează prin *tulburări în reglarea și conservarea sodiului*, precum și prin *tulburări în secreția ionilor de hidrogen și potasiu*, funcții care sînt controlate de aldosteron.

Din punct de vedere clinico-biologic disfuncția nefronului distal se poate manifesta prin: acidoză tubulară renală distală (tip I); deficit al secreției de potasiu, cu hiperkaliemie și acidoză tubulară renală (tip IV); deficit al capacității de conservare a sodiului cu pierdere de sare.

Tulburările menționate apar izolat sau pot fi asociate. NTI cu disfuncția nefronului distal pot fi întîlnite în: amiloidoză; NTI prin

Scanned with OKEN Scanner

meticilină; hipercalcemie, hipercalciurie și nefrocalcinoză din hiperparatiroidism primar, sindrom lapte-alcaline și hipercalciurie idiopatică; boli imune cu hipergamaglobulinemie (LED, sindrom Sjögren, hepatită cronică activă, ciroză biliară primitivă, tiroidită, rejet al transplantului renal); uropatii obstructive cronice; infecții granulomatoase; boli chistice sau polichistice ale rinichiului; nefropatie endemică balcanică. Mecanismul acestui tip de disfuncție nu este precizat. Poate fi vorba de o alterare directă a nefronului distal, printr-o leziune imunologică selectivă, sau de o alterare secundară unei tulburări a secreției de renină și aldosteron.

4.2.3. Disfuncția nefronului medulo-papilar

NTI pot afecta predominant segmentele medulare și papilare ale ansei Henle și ale canalelor colectoare. Ele se caracterizează *prin incapacitatea de conservare a apei*, care poate merge pînă la diabet insipid nefrogen. În cazuri severe se poate asocia și disfuncția nefronului distal.

NTI cu disfuncția nefronului medular și papilar pot fi întîlnite în: nefropatia analgezică; infecțiile bacteriene acute; anemia drepanocitară; nefropatiile obstructive hiperuricemice și hiperoxalurice; boala spongioasă a medularei renale și bolile polichistice renale; sarcoidoza.

4.2.4. Disfuncția tubulară asociată cu glomerulopatie

Există cazuri în care afectarea tubulo-interstițială este concomitentă cu cea glomerulară. În aceste afecțiuni pe lîngă semnele de NTI cu disfuncție a nefronului apar pe prim plan semne clinico-biologice de afectare glomerulară: proteinurie importantă cu predominarea albuminuriei, sindrom nefrotic, hipertensiune arterială și uneori cilindri hematici în urină.

Această asociere a NTI cu o glomerulopatie poate fi întîlnită în: nefropatii glomerulare proliferative difuze prin complexe imune (LED, Sjögren, crioimunoglobulinemie, anemie drepanocitară, rejet al transplantului renal, reacții medicamentoase ș.a.); nefropatii glomerulare cu leziuni minime (după agenți antiinflamatori nesteroidieni); amiloidoză; mielom multiplu; reflux vezico-ureteral asociat cu glomeruloscleroză și hialinoză focală.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 5

PRINCIPALELE MANIFESTĂRI RENALE ÎN NEFROPATIILE TUBULO-INTERSTIȚIALE

Nefropatiile tubulo-interstițiale au multiple cauze care se pot traduce prin anumite manifestări clinice specifice factorului etiologic. În afara acestor manifestări există unele semne de afectare renală comune întregului grup de nefropatii tubulo-interstițiale. Aceste manifestări pot apare izolat sau asociate în grade diverse și în plus nu se regăsesc în toate cazurile. Ele sînt reprezentate de: proteinurie; modificări ale sedimentului urinar; infecție urinară; hipertensiune arterială; insuficiență renală.

5.1. Proteinuria

În mod normal în urină se excretă o cantitate mică de proteine (100—150 mg/24 h), care provin, în cea mai mare parte, din plasmă (2/3), iar restul din rinichi și căile urinare. În urină au fost identificate peste 30 de proteine plasmatice, dintre care aproximativ 40% sînt reprezentate de albumine, 40% de proteine, provenite din țesutul renal sau urogenital, 15% imunoglobuline și fragmentele acestora și 5% alte proteine plasmatice. Cea mai mare parte din proteinele filtrate sînt reabsorbite în mod activ, dar neselectiv, la nivelul tubului contort proximal, în funcție de concentrația lor în lumenul tubular. În timp ce *proteinuria glomerulară* conține, în cea mai mare parte, proteine de mărimea albuminei sau mai mari, în afecțiunile tubulare majoritatea proteinelor excretate sînt mai mici decît albumina.

Proteinuria tubulară are drept mecanism principal de producere scăderea reabsorbției tubulare și, într-o măsură mai redusă, secreția de proteine datorată unui proces inflamator („proteinurie exudativă"), ca și eliminarea de proteine rezultate din descuamarea epiteliului tubular. Proteinuria care survine în cursul NTI este, în general, consecința unui defect în reabsorbția proteinelor cu greutate moleculară mică, filtrate, în mod normal, prin glomerul. *Studiul proteinuriei* tubulare

Scanned with OKEN Scanner

trebuie făcut atît *cantitativ*, cît și *calitativ*. *Intensitatea proteinuriei* este, de obicei, redusă în NTI și nu oferă decît indicații diagnostice orientative. În majoritatea NTI proteinuria este *în urme* pînă la 1 g/zi. O proteinurie *moderată* (1—3,5 g/zi) este cauzată, de cele mai multe ori, de afecțiuni glomerulare. Totuși unele NTI pot produce mai rar o proteinurie moderată. Proteinuria *intensă* (peste 3,5 g/zi) are drept cauză o nefropatie glomerulară; este neobișnuit ca o proteinurie intensă să apară drept consecință a unei NTI izolate, deoarece funcția și permeabilitatea glomerulară rămîn, de regulă, intacte în stadii precoce ale NTI. Constatarea unei proteinurii intense într-o NTI impune cercetarea unei afecțiuni glomerulare asociate, care de obicei este o glomeruloscleroză cu hialinoză segmentară și focală. Rareori se mai poate observa o proteinurie intensă, în cazuri de NTI asociate sau complicate cu hipertensiune severă ori malignă. Studiile *calitative* permit afirmarea proteinuriei de tip tubular și diferențierea acesteia de cea glomerulară. Numeroase proteine, de exemplu albuminele, sînt prezente în ambele tipuri de proteinurie. Albuminele se găsesc însă în proporție mult mai mare în proteinuria glomerulară unde formează 90% din proteinele excretate, decît în proteinuria tubulară unde reprezintă doar 50%. Proteinuria tubulară se caracterizează în plus prin excreția disproporționat de crescută a anumitor proteine specifice. Există numeroase proteine cu greutate moleculară mică (sub 50 000) filtrate la nivel glomerular și catabolizate de rinichi: lizozimul, beta-2-microglobulinele, ribonucleaza, insulina, proinsulina, glucagonul, gastrina, hormonul paratiroidian, hormonul de creștere, proteina fixatoare de retinol și proteina Bence-Jones.

Rinichiul are un rol important în catabolizarea acestor proteine, reabsorbția lor tubulară asigurînd conservarea unor componente importante ale diverselor homeostazii ale organismului. Proteinele catabolizate de rinichi sînt desfăcute în aminoacizi sau polipeptide care ajung din nou în sîngele venos renal. În cazul afecțiunilor tubulo-interstițiale apar frecvent anomalii ale funcției tubulare ducînd la diminuarea reabsorbției proteinelor cu greutate moleculară mică. Acestea apar astfel în urină în absența albuminei.

Proteinuria tubulară se caracterizează prin creșterea excreției urinare a proteinelor cu greutate moleculară mică, în timp ce excreția de albumină este relativ mai puțin crescută. Aceasta contrastează cu excreția predominantă a albuminei în proteinuria *glomerulară*. Dintre proteinele cu greutate moleculară mică sînt considerate drept *markeri* ai NTI beta-2-microglobulina și lizozimul. Diferențierea tipului de proteinurie tubulară poate fi posibilă prin *electroforeză*, în care apar benzi mai marcate în zona beta. *Electroforeza pe hîrtie a urinii* permite să se suspecteze o proteinurie tubulară în cazul în care intensitatea proteinuriei este mică, albumina este într-o proporție mai redusă și există mai multe globuline. Pentru identificarea tipului de globulinurie

Scanned with OKEN Scanner

sînt necesare metode mai precise, ca: *electroforeza în gel de amidon și imunoelectroforeza.* În *gel de amidon* traseul se caracterizează prin faptul că spre anod apar trei compuși majori cu mobilitate beta, alfa-2 rapidă și post-albumină, iar spre catod o bandă de post-gama. Din punct de vedere cantitativ, rezultatele obținute prin electroforeză sînt mai puțin precise. Izolarea beta-2-microglobulinei, care migrează în banda lată a zonei beta, permite o determinare mai exactă a proteinuriei tubulare.

Beta-2-microglobulina este un peptid cu o greutate moleculară de 10 800 daltoni și reprezintă un produs al modificărilor metabolice de la suprafața celulelor. Această proteină se găsește pe suprafața tuturor celulelor cu excepția hematiilor. Se apreciază că producția zilnică este de aproximativ 100 μg. Mecanismul de eliminare este filtrația glomerulară, iar proteina filtrată este normal reabsorbită în totalitate la nivelul tubului renal proximal, fiind catabolizată de celulele renale. Excreția urinară zilnică de beta-2-microglobulină fiind extrem de redusă, pentru determinarea sa cantitativă se utilizează metode radioimunologice. Excreția urinară normală variază între 30 și 370 μg/zi, valori mai crescute peste această limită indicînd existența unei afectări tubulare. Se mai utilizează și determinarea raportului dintre beta-2-microglobulină și albumină (β-2-m/Alb), acest raport fiind crescut în cazul unor afecțiuni tubulare.

Electroforeza în gel de poliacrilamid permite de asemenea stabilirea originii tubulare a proteinuriei. Prin această metodă se separă proteinele de baza mobilității lor, cele cu greutate moleculară mică migrînd cel mai rapid. Se poate astfel evidenția prezența albuminei și a anumitor proteine cu greutate moleculară între 10 000 și 70 000. În practică, cea mai utilă metodă este determinarea *excreției beta-2-microglobulinei*, care trebuie însă interpretată și în funcție de valoarea filtrației glomerulare. O scădere cu 50% a filtrației glomerulare poate duce la diminuarea de patru ori a excreției de beta-2-microglobulină. În necroza tubulară acută, unde ar fi de așteptat să se găsească valori mult mai crescute ale excreției urinare a beta-2-microglobulinei, scăderea marcată a filtrației glomerulare diminuă mult această excreție. Un alt factor care influențează excreția renală a beta-2-microglobulinei este concentrația sa plasmatică. În cursul sarcinii, în unele cancere și în condiții asociate cu un metabolism intens al limfocitelor, se constată concentrații serice crescute ale beta-2-microglobulinei asociate cu o excreție renală mărită. În determinarea beta-2-microglobulinei trebuie ținut seama și de instabilitatea sa la un *p*H urinar acid.

În afară de eliminarea crescută de proteine filtrate glomerular, proteinuria tubulară mai conține și *proteine secretate.* Principala proteină secretată tubular este *glicoproteina Tamm-Horsfall.* Aceasta constituie 50–75 mg din proteinele urinare eliminate zilnic și reprezintă principala componentă a cilindrilor urinari. Glicoproteina Tamm-Horsfall este

Scanned with OKEN Scanner

produsă, în special, de celulele ramurii ascendente a ansei Henle, ale tubului contort distal și ale porțiunii post-inițiale a tubului colector. Determinarea sa cantitativă este însă dificilă deoarece este rapid polimerizată. Ea poate fi pusă în evidență cu ajutorul unor antiseruri specifice. Excreția sa urinară este mult crescută în procesele inflamatorii de cauze diverse ale tractului urinar.

O altă proteină secretată tubular este *IgA secretorie*, prezentă normal în urină, în cantități mici (0,5—3,0 mg/zi). IgA secretorie este constituită dintr-o fracțiune serică, filtrată glomerular sau elaborată de celulele plasmocitare din interstițiul renal, căreia i s-a atașat „piesa secretorie" secretată de celulele tubulare. Această proteină și *alte imunoglobuline* se găsesc mai ales în NTI asociate cu infecții bacteriene. Prezența lor pe suprafața bacteriilor urinare poate fi evidențiată prin metode de imunofluorescență. Punerea în evidență a bacteriilor urinare acoperite de anticorpi pledează pentru localizarea infecției urinare la nivelul parenchimului renal.

5.2. Modificări ale sedimentului urinar

Aceste modificări sînt lipsite de specificitate, dar pot fi utile în depistarea nefropatiei și în orientarea investigațiilor către determinarea originii tubulo-interstițiale a acesteia. Cea mai importantă modificare a sedimentului urinar în NTI este reprezentată de *leucociturie*, semn cardinal de proces inflamator sau infecțios la nivelul tractului urinar. Orice proces care afectează primar interstițiul renal se poate însoți de leucociturie. Leucocitele pot apare în urină izolate sau grupate. Intensitatea leucociturieі este variabilă. O importanță deosebită o au *cilindri leucocitari* deoarece indică localizarea procesului inflamator la nivelul parenchimului renal. Clasic, în urina bolnavilor cu NTI infecțioasă (pielonefrită) s-au observat cilindrii leucocitari, dar pot fi găsiți și în numeroase alte NTI. Mai pot apare și *cilindri celulari micști* (compuși din hematii și leucocite), a căror prezență sugerează mai ales o atingere glomerulară.

Cilindri hialini se găsesc în număr mare doar la bolnavii cu proteinurie mai intensă. În formarea cilindrilor hialini o componentă importantă este reprezentată de proteina Tamm-Horsfall. Nici prezența *cilindrilor granulari* nu are o semnificație diagnostică deosebită, dar în număr mare sugerează o leziune a parenchimului renal. *Cilindri granulari* sînt constituiți din proteine plasmatice, probabil de natură imunoglobulinică.

Prezența *celulelor epiteliale* indică doar un proces de descuamare, fără să precizeze localizarea procesului. S-a sugerat totuși că celulele epiteliale provenite dintr-o zonă inferioară a tractului urinar sînt mai mari, iar volumul nucleului este scăzut. Celulele epiteliale tubulare

Scanned with OKEN Scanner

apar în număr mare în NTI asociate cu insuficiența renală acută. În aceste cazuri cilindri granulari conțin celule epiteliale tubulare renale, indică un proces intens de descuamare epitelială și orientează diagnosticul către necroza tubulară acută. În unele NTI este importantă și depistarea eozinofilelor în urină. Prezența lor sugerează diagnosticul de NTI de origine alergică. Uneori se pot evidenția și *cilindri eozinofili*. Cercetarea eozinofilelor în urină necesită însă o atenție deosebită și utilizarea unor colorații speciale (colorația Wright sau Hansell). În unele cazuri eozinofilele pot reprezenta 10—30% din leucocitele urinare. Ele provin din interstițiul renal, uretere sau vezică și nu se găsesc, de regulă, în insuficiența renală de alte cauze decît tubulo-interstițiale. De obicei, eozinofiluria se asociază cu prezența de eozinofile în interstițiul renal și cu eozinofilie sanguină periferică. Din cauza variațiilor pH-ului urinar granulațiile eozinofile nu apar întotdeauna strălucitoare.

În trecut s-a considerat că așa-zisele *glitter-cells* sau *celule Sternheimer-Malbin* ar fi patognomonice pentru pielonefrita cronică. Aceste celule sînt leucocite cu nucleu tumefiat și mărit de volum, iar în citoplasmă prezintă granule, care la examenul în imersie au o mișcare browniană permanentă care le dă aspect strălucitor. În realitate este vorba doar de modificări osmotice pe care le suferă leucocitele în urina hipotonă.

Hematuria este un simptom frecvent întîlnit în numeroase boli renale. În NTI hematuria poate fi microscopică și, mai rar, este macroscopică. O semnificație precisă o are prezența *cilindrilor hematici* care arată că locul unde hematiile pătrund la nivelul tractului urinar este glomerulul. Cu toate că această noțiune este clasică, cilindri hematici pot fi întîlniți și la unii bolnavi cu NTI asociate cu inflamație interstițială acută și cu insuficiență renală acută, dar apar doar în formele severe de insuficiență renală acută. În caz de necroză tubulară acută pot apare cilindri mari, de culoare brună sau cenușiu-închisă. În insuficiența renală acută, secundară unei hemolize sau rabdomiolize, pot apare și *cilindri de hemoglobină sau mioglobină*. Pentru evidențierea cilindrilor hematici este necesară examinarea urinii proaspete după centrifugarea unei cantități mari la un pH acid. În NTI complicate cu necroză papilară pot fi găsite în urină fragmente de țesut renal necrozat (sfacele), fenomenul fiind denumit *histurie*.

5.3. Infecția urinară

Deși este localizată inițial la nivelul tractului urinar inferior (vezică, prostată, uretră), infecția urinară afectează frecvent și parenchimul renal, ducînd la diverse forme de NTI și, în primul rînd, la dezvoltarea unei pielonefrite acute sau cronice, cît și la infecții bacteriene ale interstițiului și tubilor care se pot grefa pe alte afecțiuni renale. Infecția urinară poate fi definită drept afectarea bacteriană a căilor

Scanned with OKEN Scanner

excretoare, însoțită de bacteriurie semnificativă, caracterizată prin prezența a cel puțin 100 000 germeni/ml urină. Incidența infecției urinare este variabilă cu vîrsta și sexul. La copii mici predomină la băieți, în timp ce la vîrsta adultă la femei. Se apreciază că cel puțin 20% din femei fac la un moment dat o infecție urinară. La vîrstnici este frecventă la bărbați fiind legată în special de afecțiuni prostatice.

Există două *forme principale* de infecție urinară:

a) *Necomplicată*, în care infecția este localizată la nivelul căilor urinare inferioare și nu este însoțită de modificări structurale ale căilor urinare și nici de afectarea rinichiului. În acest cadru intră: bacteriuria asimptomatică; cistita simplă necomplicată; infecția urinară cronică recidivantă.

b) *Complicată* are mai multe forme, în raport cu prezența unor *factori de risc*:

1. *obstrucția fluxului urinar* prin: anomalii congenitale, calculi reno-urinari, leziuni ureterale cu ocluzie parțială sau totală;
2. *refluxul vezico-ureteral*;
3. *reziduul urinar vezical* prin: vezică neurogenă, stricturi uretrale, hipertrofie de prostată;
4. *manevrele instrumentale* pe tractul urinar: cateterisme, sondă urinară permanentă, dilatații uretrale, cistoscopii.

În raport cu evoluția clinică, *infecția urinară simptomatică* se poate prezenta ca:

1. *acută*, manifestată prin semne tipice (disurie, polachiurie) și prin modificări urinare (leucociturie, piurie, hematurie, bacteriurie semnificativă); 30—50% din bolnavii cu disurie și polachiurie pot să nu prezinte bacteriurie semnificativă, încadrîndu-se în *sindromul uretral acut*, care include vaginita, uretrita, herpesul genital și prostatita, sindrom care trebuie diferențiat de infecția tractului urinar;
2. *cronică*, manifestată prin aceleași semne, dar cu evoluție prelungită, care poate fi asociată cu pusee febrile sau subfebrile și lombalgii. Forma cronică apare la bolnavi cu factorii de risc menționați și poate fi *recidivantă*, în cazul cînd apariția manifestărilor este legată de același agent patogen, sau reprezintă o *reinfecție*, cînd manifestările sînt cauzate de un alt agent patogen decît cel depistat inițial.

Infecția urinară este determinată, în aproximativ 90% din cazuri, de *Escherichia coli* și, rareori, de *Streptococus fecalis, Proteus, Klebsiella, Pseudomona, Stafilococ* ș.a. În unele cazuri infecția urinară poate fi cauzată de doi sau mai mulți germeni. În forma complicată *E. coli* sensibil la antibiotice este rareori în cauză și apar frecvent tulpini rezistente și germeni mai rari. Germenii provin din flora genitală și interstițială și pătrund în tractul urinar, Pătrunderea lor este favorizată de tulburări de dinamică urinară, tranzitorii, în forma necomplicată, pe cînd în forma complicată este favorizată de factorii de risc menționați. Aceștia trebuie cercetați în orice tip de infecție urinară, indepen-

Scanned with OKEN Scanner

dent de forma clinică, prin investigații corespunzătoare (clinico-biologice, radiologice, urologice). În plus, trebuie căutați și eventuali factori favorizanți generali (diabetul zaharat, guta, tulburările electrolitice, scăderea capacității de apărare prin boli neoplazice sau prin imunosupresie ș.a.).

5.4. Hipertensiunea arterială

Nefropatiile tubulo-interstițiale sînt asociate frecvent cu hipertensiunea arterială, dar incidența acestei asocieri nu este bine precizată. Aceasta se datorește atît criteriilor folosite în diagnosticul hipertensiunii arteriale, cît și variației valorilor tensionale, în funcție de forma anatomo-clinică, sexul și vîrsta pacientului și, mai ales, de stadiul evolutiv al nefropatiei. În raport cu stadiul evolutiv, valorile tensiunii arteriale sînt deseori în limite normale la bolnavii cu NTI care au o funcție renală păstrată. Frecvența hipertensiunii arteriale la această grupă de pacienți ar fi aproximativ egală cu incidența generală a hipertensiunii. Dimpotrivă, în NTI avansate hipertensiunea arterială apare deseori cu o frecvență crescută, mai ales în stadiul de insuficiență renală cronică terminală, la care, indiferent de cauza NTI, frecvența hipertensiunii arteriale poate fi mult crescută. Mai bine studiată și mai clară este asocierea dintre hipertensiunea arterială și pielonefrita cronică. În stadiile avansate ale acesteia hipertensiunea arterială are o frecvență de 25—68%, pe cînd în stadiul de IRC terminală chiar de 90%. Este interesant că hipertensiunea arterială apare în aproximativ 10% din cazurile cu reflux vezico-ureteral și bacteriurie întîlnite la copii și adulți tineri.

Din punct de vedere clinic hipertensiunea arterială în NTI nu are caractere particulare, în afară de faptul că se întîlnește relativ mai frecvent forma severă sau malignă decît în alte nefropatii. În cazul unei hipertensiuni maligne care apare la copii trebuie suspectată în primul rînd prezența unei pielonefrite cronice atrofice unilaterale sau a unei nefropatii de reflux.

Relațiile patogenetice ale hipertensiunii arteriale cu diversele forme de NTI sînt complexe. Anumite NTI pot duce în mod sigur la apariția hipertensiunii arteriale (de exemplu în pielonefrita cronică atrofică unilaterală), deoarece hipertensiunea arterială dispare după nefrectomie, în timp ce în alte NTI (tuberculoza renală, rinichiul polichistic), patogeneza este variabilă.

Este posibil ca la unele cazuri de NTI, hipertensiunea arterială să apară pe fondul unei predispoziții genetice, ca și în restul populației cu hipertensiune arterială esențială. În alte NTI mecanismul apariției hipertensiunii arteriale pare să fie legat de afectarea vaselor renale, așa cum este cazul pielonefritei cronice cicatriciale, la care se constată leziuni de endarterită care duc la tulburarea hemodinamicii renale și la

Scanned with OKEN Scanner

stimularea aparatului juxtaglomerular. Mecanismul de tip Goldblatt „intrarenal" este sugerat de hiperplazia aparatului juxtaglomerular constatată frecvent la examenul histopatologic, precum și de dozarea reninei plasmatice care arată valori mai crescute în unele cazuri.

În unele NTI poate interveni o ischemie renală legată de compresiunea exercitată asupra vaselor de către infiltratul inflamator interstițial. O serie de date indică și intervenția posibilă a unui deficit al factorilor hipotensori. În acest sens pledează faptul că în pielonefrita cronică cu hipertensiune arterială leziunile de endarterită sînt localizate la nivelul medularei renale, locul de producere al prostaglandinei E_2 (PGE_2).

În cazul NTI ajunse în stadiul avansat, cu insuficiență renală cronică terminală, hipertensiunea arterială are drept mecanism principal expansiunea volumului circulator plasmatic prin retenție hidrosalină. Hipertensiunea arterială asociată unei NTI este un factor important de agravare a evoluției bolii, atît prin atrofia ischemică tubulară consecutivă, cît și prin leziunile glomerulare pe care le favorizează (glomeruloscleroza).

5.5. Insuficiența renală

Sindromul insuficienței renale reprezintă o problemă dominantă în grupul NTI, datorită incidenței crescute, gravității deosebite, precum și implicațiilor sale terapeutice. Deficitul funcției renale în cursul NTI se poate manifesta atît sub forma insuficienței renale acute, cît și a insuficienței renale cronice.

a) *Insuficiența renală acută (IRA)* se manifestă prin prăbușirea rapidă a funcției renale, survenind, de obicei, la bolnavi cu rinichi anteriori indemni. Deficitul funcției renale se traduce prin creșterea rapidă și progresivă a azotemiei (creatinina serică crește cu 0,5—1 mg% pe zi, iar uree sanguină cu 20—30 mg/zi). Retenția azotată se asociază în majoritatea cazurilor cu scăderea marcată a diurezei (volum urinar sub 400 ml/24/h) sau cu anurie (diureză sub 100 ml/24/h). Există însă relativ frecvent și cazuri de IRA neoligurice sau cu diureza păstrată. Sindromul IRA, frecvent întîlnit în practica medicală, este deseori asociat cu leziuni tubulo-interstițiale severe. IRA reprezintă o problemă majoră a medicinei de urgență. Importanța diagnosticului precoce și tratamentului corect și intensiv reiese din faptul că acest sindrom este una din puținele condiții în care un deficit masiv și brutal a funcției unui organ vital poate fi complet reversibil.

În cursul NTI pot apare diverse forme de IRA, atît forma „clasică", cea mai frecventă, produsă prin necroză tubulară acută, cît și IRA prin nefrită interstițială acută. În grupul NTI necroza tubulară acută poate fi cauzată de diverși agenți toxici (antibiotice, substanțe de contrast, anestezice, metale grele, solvenți organici, ciuperci etc.). Nefrita inter-

Scanned with OKEN Scanner

stițială acută, care se manifestă prin IRA, este în prezent cauzată, în primul rînd, de medicamente și rareori de agenții infecțioși. IRA apărută în cursul NTI prezintă anumite particularități. Astfel, mult mai frecvent decît în IRA de alte cauze (8—30%) atît necroza tubulară acută, cît și nefrita interstițială acută se traduc prin forma neoligurică de IRA, care deseori rămîne nediagnosticată. În unele cazuri IRA poate fi asociată chiar cu poliurie. O altă particularitate este debutul frecvent insidios, IRA fiind recunoscută abia după descoperirea, de multe ori neașteptată, a unei azotemii crescute, sau chiar a semnelor uremiei. Forma neoligurică a necrozei tubulare acute se asociază cu o prăbușire mai puțin marcată a filtrației glomerulare, de intensitate și durată mai redusă, cu retenție azotată mai mică, cu complicații mai puține și mortalitate mai scăzută decît în formele oligoanurice.

Cunoașterea acestor date este de mare importanță practică în NTI toxice, deoarece continuarea expunerii la agentul toxic poate agrava mult forma clinică a insuficienței renale acute care ar putea deveni inversibilă și cu evoluție fatală. În cazul în care IRA este produsă prin nefrită interstițială acută difuză este vorba cel mai deseori de cauze medicamentoase. În aceste cazuri manifestările insuficienței renale acute sînt relativ frecvent asociate cu manifestări generale de hipersensibilizare (febră, rash cutanat, artralgii, eozinofilie sanguină periferică). Rareori, nefrita interstițială acută manifestată prin IRA poate fi de cauză bacteriană, așa cum se întîlnește în cursul pielonefritei acute.

b) *Insuficiența renală cronică* (*IRC*). O serie de boli tubulo-interstițiale au o evoluție lent progresivă care duce la atrofie tubulară, fibroză și infiltrat limfoplasmocitar interstițial. Aceste modificări morfopatologice au drept consecință disfuncția progresivă a nefronilor, reprezentînd o cauză importantă de insuficiență renală cronică terminală.

În grupul NTI o varietate frecvent întîlnită este pielonefrita cronică (PNC) cosiderată drept cauză importantă de IRC. În prezent s-a arătat că majoritatea bolnavilor cu PNC care ajung în stadiul de IRC prezintă leziuni obstructive ale tractului urinar, în timp ce formele mai rare de PNC neobstructivă nu evoluează în mod obligatoriu spre IRC. Incidența reală a IRC în NTI este greu de evaluat. Datele cele mai veridice sînt probabil cele bazate pe studii multicentrice care arată drept cauză principală a IRC la adult nefropatiile glomerulare (40%), urmate de nefropatiile tubulo-interstițiale cronice (35%).

În NTI cronice, IRC este consecința reducerii numărului de nefroni, cei grav afectați morfologic fiind excluși funcțional. Funcția renală reziduală este asigurată de nefronii „restanți" sau indemni. Ca și în alte forme de IRC aceștia suferă o serie de adaptări morfo-funcționale care explică menținerea relativ îndelungată a unui echilibru al homeostaziei interne, compatibil cu o stare clinică și biologică satisfăcătoare. Fenomenele adaptative care au loc la nivelul nefronilor restanți au însă și efecte defavorabile. Nefronii restanți suferă o *hiperperfuzie*

Scanned with OKEN Scanner

adaptativă care la început duce la o hipertrofie compensatorie cu suprasolicitarea funcțională, dar ulterior prezintă modificări de permeabilitate și chiar modificări histologice la nivelul glomerulilor (glomeruloscleroză) și tubilor (ischemie și atrofie tubulară). Insuficiența renală cronică produsă de NTI cronice este în general similară IRC datorită altor nefropatii. Pot fi semnalate totuși anumite *particularități*. Astfel, evoluția stadiului decompensat al insuficienței renale în NTI este, de regulă, mai îndelungată și mai bine tolerată decît în IRC produsă de nefropatiile glomerulare. Această toleranță mai bună se explică, în parte, prin afectarea vasculară mai puțin importantă decît în nefropatiile glomerulare cronice, care evoluează, de obicei, de la debut cu hipertensiune arterială, în timp ce în NTI cronice hipertensiunea arterială este mai puțin frecventă și apare deseori numai în stadiul uremic. O altă particularitate este predominarea semnelor de deficit funcțional tubular care se instalează mai precoce decît în IRC de natură glomerulară. Astfel, poliuria este mult mai caracteristică nefropatiilor tubulo-interstițiale cronice care afectează precoce și preferențial capacitatea de concentrație a urinii. De asemenea se pot constata manifestări ale pierderii de sodiu într-un procent mai crescut decît în nefropatiile glomerulare. Aceste anomalii sînt asociate deseori cu pierderi de K^+ și hipokaliemie. În plus, în NTI cu leziuni predominant tubulare este posibilă instalarea precoce a acidozei metabolice cronice și a osteopatiei renale. Ca și în IRC de altă etiologie, deficitul funcției renale poate fi agravat de diverși factori extrarenali. Dintre aceștia se asociază frecvent și în mod relativ specific pentru acest grup de nefropatii: infecția urinară, litiaza renală, obstrucția tractului urinar și necroza papilară renală.

Precizarea din timp a naturii unei IRC prin NTI are consecințe practice considerabile, deoarece în multe cazuri este posibilă oprirea evoluției insuficienței renale prin înlăturarea cauzei determinante (de ex. îndepărtarea factorului obstructiv într-o nefropatie obstructivă sau oprirea expunerii la agenți toxici, cum ar fi suprimarea abuzului de analgezice). Pe de altă parte, tratamentul factorilor de agravare și accelerare a evoluției IRC este mai deseori posibil și mai eficient decît în alte IRC. În acest sens este importantă terapia infecției urinare și a tulburărilor metabolice asociate IRC (acidoză, hiperuricemie, hipercalcemie, hiperfosfatemie).

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 6

METODE DIAGNOSTICE ÎN NEFROPATIILE TUBULO-INTERSTIȚIALE

Diagnosticul NTI în practică este dificil datorită spectrului clinic larg al acestor nefropatii. Anumite NTI pot evolua asimptomatic, altele prezintă simptome necaracteristice, iar în alte cazuri tabloul clinico-biologic este bine caracterizat. Precizarea diagnosticului numai pe criterii clinice fiind rareori posibilă, în majoritatea acestor nefropatii sînt necesare investigații suplimentare (urinare, sanguine, probe funcționale renale, examene radiologice, investigații speciale și uneori examen morfopatologic).

6.1. Examenul clinic

1. **Anamneza** este de multe ori esențială pentru stabilirea diagnosticului de NTI sau alteori chiar a etiologiei acestora. Anamneza trebuie să fie *detaliată* și *dirijată* pentru a preciza:

a) *Tulburările funcționale* sînt: dureri lombare sau în flancuri (surde sau cu caracter de colică nefretică); tulburări micționale (nicturie, polachiurie, disurie, retenție sau incontinență urinară); tulburări neuropsihice de origine hipertensivă (cefalee, acufene, fosfene, palpitații, iritabilitate, somnolență).

b) *Modificările obiective* care pot atrage atenția bolnavului asupra unei suferințe renale sînt: hematurie macroscopică; piurie; oligurie; poliurie; eventual prezența de edeme.

c) *Semnele generale* sînt: febră; astenie; fatigabilitate; scădere în greutate; tulburări digestive (anorexie, grețuri, vărsături, diaree, dureri abdominale); artralgii;

d) *Semnele renale* depistate *în prezent sau în trecut*, cu ocazia unui alt examen medical sînt: hipertensiune arterială; proteinurie; hematurie; bacteriurie; orice informații biologice sau radiologice din documentele medicale ale bolnavului.

Scanned with OKEN Scanner

e) *Antecedentele nefrologice* personale și/sau familiale pot evidenția: infecții urinare; factori genetici hipertensivi; litiază renală; cistinurie; gută; acidoză tubulară renală; boli renale transmise dominant (rinichiul polichistic, glicozuria, sindromul Alport) sau recesiv (boala chistică a medularei renale, diabetul insipid nefrogenic, rahitismul hipersfosfatemic ș.a.).

f) *Antecedentele urologice*: malformații ale tractului urinar; reflux vezico-uretral în copilărie; adenom periuretral; manevre urologice instrumentale; eliminări de calculi.

g) *Afecțiuni reno-urinare în cursul gravidității.*

h) *Condițiile de muncă și viață*: expunere profesională la substanțe cu potențial nefrotoxic (plumb, cadmiu ș.a.) sau la iradieri (servicii de radiologie); proveniența din zonă cu nefropatie endemică.

i) Consumul permanent sau ocazional de diverse *medicamente* (mai ales abuzul de analgezice).

j) Variațiile recente ale *curbei ponderale* (scăderea sau dimpotrivă creșterea în greutate, în caz de edeme).

2) **Examenul fizic** este deseori negativ. Totuși, un examen obiectiv *atent* poate descoperi unele *semne generale extrarenale* care pot orienta către diagnosticul de NTI, cum ar fi: modificări cutaneo-mucoase (paloare, hiperpigmentare, erupții cutanate, piele aspră, încărunțire precoce ș.a.); modificări musculo-scheletale (atrofie musculară, fracturi patologice, osteoporoză, osteomalacie); modificări articulare (tofi gutoși, procese inflamatorii articulare); modificări respiratorii (respirație Kussmaul); modificări cardio-vasculare (hipertensiune arterială, insuficiență ventriculară stîngă, insuficiență cardiacă congestivă, pericardită); modificări abdominale (hepatosplenomegalie); examenul obiectiv al rinichiului și al căilor urinare poate evidenția: cicatrici postoperatorii, loji renale sensibile, rinichi palpabili sau măriți de volum (în rinichiul polichistic), puncte dureroase de-a lungul traiectului ureteral, sensibilitate vezicală suprapubiană ș.a.); tușeul rectal sau tușeul vaginal pentru depistarea unui adenom sau carcinom de prostată, respectiv a unei afecțiuni ginecologice.

6.2. Examenul urinii

Examenul urinii în NTI trebuie să cuprindă: cercetarea sedimentului urinar; evidențierea, dozarea și studiul calitativ al proteinuriei; examenul bacteriologic; determinarea excreției pe 24 de ore a principalilor constituenți urinari.

— Cu toate că studiul *sedimentului urinar* oferă rareori elemente de diagnostic este obligatoriu de precizat prezența și intensitatea leucocituriei, hematuriei, cilindruriei și eventual a cristaluriei.

Scanned with OKEN Scanner

— *Proteinuria* are de obicei o importanță redusă și este de mică intensitate. Studiul calitativ al proteinuriei are însă semnificație în cadrul diagnosticului prin precizarea originii sale tubulare (v. cap. 5.1.).

— *Examenul bacteriologic* este obligatoriu în orice suspiciune de NTI, pe de o parte datorită etiologiei infecțioase a anumitor NTI (pielonefrită), iar pe de altă parte datorită faptului că în cursul evoluției majorității NTI nebacteriene este posibil să se supraadauge sau să se asocieze infecția căilor urinare și/sau a parenchimului renal. Examenul bacteriologic prin efectuarea uroculturii trebuie să stabilească prezența infecției, tipul germenului în cauză și intensitatea infecției urinare prin numărătoarea germenilor. Urocultura trebuie completată prin studiul sensibilității la antibiotice *(antibiogramă)* și cercetarea prezenței anticorpilor fixați de peretele germenilor urinari, evidențiați prin imunofluorescență.

— *Determinarea excreției pe 24 ore a principalilor constituenți urinari* este un examen important atît prin eventualele indicații diagnostice, mai ales în NTI cu predominarea atingerii tubulare, cît și prin implicațiile terapeutice. În acest sens se vor determina concentrația ureei și a creatininei urinare, excreția de sodiu, potasiu, calciu, acid uric, fosfați și, în cazuri particulare, glicozuria, aminoaciduria, bicarbonaturia, cistinuria ș.a.

6.3. Examenele sanguine

În diagnosticul NTI trebuie efectuate, în primul rînd, examenele sanguine curente: ureea, creatinina, acidul uric și ionograma (Na^+, K^+, Cl^-, CO_3H^-, Ca^{++} și PO_4^{--}). De asemenea se va cerceta: glicemia, concentrația unor substanțe toxice medicamentoase și produșii lor metabolici; în anumite cazuri sînt indicate investigații specifice. Astfel se va explora imunitatea celulară (limfocitele T și B, testul transformării limfoblastice), imunitatea umorală (imunoglobulinele, complexele imune circulante, anticorpii specifici), precum și determinarea complementului seric și a fracțiunilor sale.

6.4. Examenele radiologice și unele investigații speciale

În aceste investigații este necesară alegerea procedeelor celor mai corespunzătoare tipului NTI și stării funcționale renale:

A. *Procedee radiografice*: radiografie renală simplă (pe gol); tomografie renală; urografie intravenoasă; pielografie retrogradă; cistografie retrogradă; cistouretrografie permicțională.

B. *Ultrasonografia.*

Scanned with OKEN Scanner

C. *Tomografia computerizată.*

D. *Explorarea radioizotopică.*

E. *Angiografia renală.*

F. *Alte metode* (puncție chistică sub control radiologic, pielografie anterogradă, nefrostomie percutană și examen endoscopic). În anumite NTI este indicată *evaluarea separată a funcției celor doi rinichi.* În acest sens pot fi obținute informații prin urografia i.v., nefrografia cu izotopi, scintigrafia renală, cistoscopia cu indigocarmin sau albastru de metilen și uneori testul Howard sau Rappaport ca și clearance-ul separat cu inulină sau cu PAH. În NTI aceste investigații arată uneori o asimetrie morfofuncțională produsă prin afectarea căilor excretorii. De obicei însă conturul și mărimea renală sînt normale în stadiile precoce ale NTI, în timp ce în cursul evoluției rinichii devin mici bilateral, cu contur neregulat prin cicatrici corticale, iar calicele sînt frecvent deformate, dilatate sau aplatizate. Deseori anumite NTI (nefropatia analgezică, pielonefrita cronică diabetică) se complică cu necroză papilară care se evidențiază uneori doar radiologic.

6.5. Explorarea funcțională renală

1. **Filtrația glomerulară** (FG) este esențială în procesul formării urinii. Deși nu explorează direct funcția tubulară, FG trebuie determinată în orice NTI. Deoarece numeroase NTI pot duce la insuficiență renală cronică, măsurarea în dinamică a FG este utilă în evaluarea ratei de distrugere a nefronilor în cursul evoluției. În practică determinarea FG se poate face în două moduri:

— *indirect*, prin determinarea concentrației serice a ureei și creatininei, care sînt excretate în primul rînd prin filtrație glomerulară;

— *direct*, prin măsurarea clearance-ului ureei și al creatininei.

În privința determinării concentrației serice, creatinina reflectă mai fidel valoarea filtrației glomerulare, nefiind influențată decît în măsură foarte redusă de factorii extrarenali care pot modifica concentrația ureei sanguine (aportul proteic, catabolismul endogen, starea de hidratare a organismului). Pentru determinarea FG prin metoda clearance-ului, cea mai utilizată este măsurarea clearance-ului creatininei endogene. Pentru aceasta este necesară o dozare a creatininei serice și determinarea excreției sale urinare pe o perioadă determinată, 3—4 ore sau, de preferat, pe 24 de ore. Clearance-ul creatininei este normal de 100 ± 20 ml/min. Clearance-ul ureei este mai mic, deoarece ureea suferă o reabsorbție tubulară parțială. Valorile obținute reflectă mai puțin exact rata FG, excreția ureei fiind dependentă de volumul urinar și de regimul alimentar.

Scanned with OKEN Scanner

2. **Fluxul plasmatic renal** (FPR) poate oferi informații asupra funcției tubulare globale. FPR poate fi măsurat prin determinarea clearance-ului acidului paraaminohipuric (C_{PAH}). În acest scop este necesară efectuarea unei perfuzii cu PAH care să asigure o concentrație plasmatică sub 5 mg%, condiție în care PAH-ul este eliminat în totalitate cu ocazia unei singure treceri prin rinichi. Valoarea C_{PAH} devine atunci egală cu FPR, valorile normale fiind de 600 ± 120 ml/min/ /1,73 m^2 suprafață corporală. *Fracția de filtrare* (FF) care reprezintă raportul dintre FG și FPR (normal 0.20 ± 2%) oferă în practică informații relativ reduse asupra funcției renale. În NTI valorile FG pot fi normale sau ușor crescute, în timp ce C_{PAH} este mai diminuat, iar FF este normală sau ușor crescută. În cazul NTI asociate cu hipertensiune arterială se observă o scădere mai marcată a C_{PAH}, iar FF este întotdeauna crescută.

3. **Evaluarea deficitelor funcționale tubulare** este o etapă esențială în explorarea funcțională renală a bolnavilor cu nefropatii tubulointerstițiale. Anomaliile funcționale tubulare pot fi evidențiate prin mai multe modalități: decelarea *în urină* a unei substanțe care este absentă în mod normal, fiind reabsorbită la nivel tubular; constatarea unei *perturbații umorale*, consecutivă deficitului tubular; efectuarea unor *probe cantitative* care explorează activitatea tubulară renală de reglare a excreției urinare a unor substanțe; evaluarea *capacității maximale de transport tubular* a unor substanțe reabsorbite sau secretate de tubii renali; determinarea *fracțiunii excretate* a unor substanțe filtrate de glomeruli.

Determinarea excreției urinare a unor substanțe care în mod normal sînt reabsorbite aproape total traduce un defect al reabsorbției tubulare doar în cazul în care concentrația sanguină a substanței respective este normală și nu este crescută. Pot fi evidențiate astfel: *Aminoaciduria* care depășește 1 g/24 h la adult, indică un defect al reabsorbției tubulare, care poate fi *global* sau *selectiv* (interesînd doar anumiți aminoacizi: cistina, glicina, lizina, ornitina, arginina, histidina ș.a.). *Glicozuria* este în mod normal extrem de redusă, în timp ce o glicozurie mai importantă, cu glicemie normală, arată un defect al reabsorbției glucozei la nivelul tubului renal proximal (glicozurie normoglicemică sau *diabet renal*). *Microglobulinuria* este caracterizată prin prezența de proteine cu greutate moleculară mică tipică proteinuriei tubulare (v. cap. 5.1.). Aceste anomalii se însoțesc deseori de alte semne de disfuncție tubulară.

Constatarea unor tulburări umorale legate de unele deficite funcționale elective pot fi interpretate în acest sens doar în absența unei insuficiențe renale globale. Pot fi menționate astfel: acidoza metabolică asociată cu urini bogate în bicarbonat sau cu un *p*H urinar puțin scăzut (peste 5); hipokaliemia; hiperuricemia; hiperfosfatemia (aceste anomalii umorale au semnificația unor disfuncții tubulare cînd nu sînt asociate

Scanned with OKEN Scanner

cu o creştere simultană a eliminării urinare a substanţelor respective); deshidratarea globală cu urini hipotone; deshidratarea extracelulară cu natriureză persistentă.

Probele cantitative care apreciază modificările funcţiei tubulare renale de reglare a excreţiei urinare. Deşi nu au o valoare diagnostică absolută ele evidenţiază în NTI modificări mai sugestive decît în alte nefropatii. Cele mai importante anomalii funcţionale tubulo-interstiţiale în NTI interesează capacitatea de concentraţie, conservarea sodiului, capacitatea de acidifiere şi excreţia potasiului.

1. *Deficitul capacităţii de concentraţie maximală a urinii.* Mecanismul normal de concentraţie a urinii necesită integritatea structurilor specific implicate (ansa Henle, tubii colectori, vasa recta, interstiţiul medular), cît şi interrelaţii normale între structurile menţionate, ca şi între acestea şi interstiţiul medular. Afectarea tubilor şi dezorganizarea arhitecturii medulare au drept consecinţă perturbarea producerii hiperosmolalităţii medulare şi explică diminuarea capacităţii de concentraţie maximală a urinii în NTI, chiar în stadiile în care există doar o reducere moderată a filtraţiei glomerulare. Efectuarea probei de concentraţie necesită supunerea bolnavului la o restricţie de lichide, de 18 sau 24 ore, perioadă în care pacientul primeşte o raţie suficientă de proteine şi sare. Capacitatea de concentraţie maximală se apreciază prin determinarea densităţii şi osmolalităţii urinare, în urina recoltată după încheierea perioadei de restricţie hidrică. Se consideră drept capacitate normală cînd densitatea urinară ajunge la 1 025—1 028, iar osmolalitatea urinară la 800—850 mosm/kg. Determinarea osmolalităţii urinare este mult mai fidelă decît densimetria, deoarece mecanismul de concentraţie urinară constă în creşterea numărului de particule în soluţie, care este apreciat prin osmometrie, în timp ce densimetria este mult influenţată de natura particulelor din soluţie (glucoză, proteine ş.a.).

Determinarea capacităţii de concentraţie maximală a urinii la bolnavi cu NTI care prezintă *poliurie* importantă necesită anumite precauţii. Restricţia hidrică va fi aplicată doar sub supravegherea medicală, deoarece o eventuală deshidratare excesivă implică unele riscuri. Se va începe cu o restricţie hidrică de 4—6 ore, cîntărind bolnavul la începutul şi sfîrşitul acestei perioade. În cazurile de NTI cu poliurie masivă, greutatea corporală va fi măsurată chiar la intervale mai scurte, din 2 în 2 ore. Proba trebuie întreruptă în cazul cînd se constată o scădere în greutate mai mare de 3% din greutatea corporală iniţială. În caz contrar restricţia hidrică poate fi continuată. La începutul şi sfîrşitul perioadei de restricţie hidrică se recoltează o probă de sînge pentru determinarea concentraţiei sodiului seric şi a osmolalităţii plasmatice şi se determină osmolalitatea urinară. Proba poate fi completată cu administrarea intravenoasă a 5 unităţi de vasopresină în soluţie apoasă, după care se continuă restricţia hidrică, determinîndu-se apoi

Scanned with OKEN Scanner

din nou osmolalitatea urinară maximă. Evaluarea capacității de concentrație urinară poate fi efectuată și prin simpla *comparare a concentrației creatininei* în probele de urină și plasmă recoltate simultan. Raportul normal dintre concentrația U/P a creatininei poate ajunge la 200 sau mai mult. Raportul U/P are o valoare deosebită pentru diagnosticul diferențial al unei stări oligurice; la un bolnav cu oligurie, un raport al creatininei U/P de peste 40 arată că mecanismul de concentrație este foarte probabil intact. Se poate determina și raportul dintre osmolalitatea urinară și cea plasmatică, dar semnificația sa este mai redusă decît a raportului creatininei U/P.

Determinarea *capacității renale de diluție* este rareori necesară în practică. Această capacitate poate fi evaluată cantitativ prin administrarea orală a 1 000—1 500 ml apă și urmărirea intervalului de timp necesar pentru excreția apei și atingerea unei osmolalități urinare minime. În mod normal, majoritatea adulților elimină în timp de 3 ore peste 50% din apa ingerată, în timp ce osmolalitatea urinii scade sub 100 mosm/kg.

2. *Deficitul conservării renale a sodiului* se întîlnește relativ frecvent în NTI, deoarece reglarea finală a excreției sodiului se produce în segmentele terminale ale nefronului. Această alterare se poate traduce precoce prin sindromul „pierderii de sare", caracterizat prin imposibilitatea rinichiului de a-și adapta excreția de sodiu la modificările dietetice sau la diverse condiții fiziopatologice. Acești bolnavi nu pot să-și reducă excreția de sodiu sub 50 mEq/zi fără riscul de hipovolemie consecutivă. O pierdere severă de sodiu pare să fie mai frecventă în NTI asociată cu boala chistică a medularei decît în alte NTI cronice.

Capacitatea tubulară de excreție a sodiului poate fi evaluată prin *proba de restricție a aportului de sodiu.* Testul se începe cu o primă perioadă de 5 zile de regim dietetic, cu un aport stabil de 100 mEq Na^+/zi (= 6 g NaCl). În mod normal eliminarea urinară este egală sau inferioară aportului de sodiu. În a doua parte a testului se face pe timp de alte 5 zile o restricție de sodiu, printr-un regim de 10 mEq Na^+/zi (= 0,6 g NaCl). În mod normal, în ultimele 2—3 zile ale ultimei perioade excreția sodiului devine egală cu ingestia, eliminîndu-se 10 mEq Na^+/zi sau ceva mai puțin. În NTI cu „pierdere de sare" bolnavul elimină în continuare sodiu în exces, iar bilanțul sodic devine negativ.

3. *Deficitul capacității de acidifiere a urinii* se explică în NTI prin rolul important al nefronului distal în excreția renală de acid. În segmentele nefronului distal sînt secretați ioni de hidrogen, care reacționează cu tampoanele urinare și, tot aici, are loc și secreția de amoniac. Aceste procese sînt necesare pentru regenerarea bicarbonatului din organism consumat datorită producerii zilnice de 60—80 mEq de ioni de hidrogen, proveniți din catabolismul protidic și din arderea incompletă a glucidelor. Deficitul major în excreția de acid la bolnavii cu

Scanned with OKEN Scanner

NTI constă în reducerea excreției de amoniu, iar aceasta este urmarea reducerii numărului total de celule epiteliale tubulare funcțional active. Drept consecință scade concentrația de bicarbonat în lichidele organismului. În cazul cînd se dezvoltă acidoza, tubii renali reabsorb sub formă de clorură de sodiu o proporție mai mare din sodiul filtrat, ceea ce explică hipercloremia asociată acidozei. Acidoza metabolică hipercloremică se observă la bolnavi cu NTI cronice la care se produce diminuarea secreției ionilor de H^+ înainte de a surveni retenția de acizi organici, așa cum este cazul în IRC datorată altor nefropatii glomerulare sau vasculare. Acidoza tubulară din NTI se asociază cu un *p*H urinar minim care de obicei are valori de 5,5.

Explorarea capacității de acidifiere a urinii se bazează pe:

— *Măsurarea pH-ului urinar* (normal = 4,6—7,8) în probe separate, recoltate de mai multe ori în decurs de 24 ore. Dacă într-una din aceste probe *p*H-ul urinii ajunge sub 5,1 nu mai este necesară efectuarea altor investigații, capacitatea de acidifiere fiind păstrată.

— *Măsurarea debitului ionilor de hidrogen* (UV_{H+}). Acest debit este reprezentat de suma a trei parametri: $UV_{H+} = AT$ *(aciditatea titrabilă)* + NH_4^+ *(amoniuria)* — CO_3H^- *(bicarbonaturia)*. În mod normal, UV_{H+} variază în funcție de conținutul alcalin sau acid al alimentației și obișnuit este pozitiv (aproximativ 50 μmol/m²/24 h), iar bicarbonaturia este absentă. Din ionii de hidrogen excretați, 1/3 apar sub formă de aciditate titrabilă și 2/3 sub formă de amoniu.

— *Încărcarea acidă* se realizează pe o durată scurtă prin administrarea unei doze unice de clorură de amoniu (NH_4Cl) sub formă de cașete, în doze de 0,10 g/kg corp greutate. Urina va fi recoltată la fiecare 2 ore, timp de 8 ore, determinîndu-se în fiecare probă *p*H-ul, AT, HN_4^+ și CO_3H^-. Aceste valori vor fi comparate cu cele obținute înainte de încărcarea acidă. În mod normal, *acidifierea maximă* se constată la 2—4 ore după încărcarea acidă: *p*H-ul urinii scade sub 5,0. AT crește ajungînd la 20—50 μmol/min, NH_4^+ la 30—75 μmol/min, iar raportul NH_4^+/AT tinde către 1, în timp ce bicarbonaturia (în cazul în care există) dispare.

Există cazuri de NTI cu *deficit de conservare a ionilor de hidrogen* care poate fi suspectat în cazuri de *acidurie paradoxală*, asociată cu un *p*H urinar de 6, contrastînd cu o alcaloză sanguină (care poate fi provocată experimental prin încărcare cu bicarbonat de sodiu).

4. *Deficitul excreției renale a potasiului* se constată destul de frecvent în NTI, traducîndu-se prin *hiperkaliemie*. Hiperkaliemia este obișnuită în stadiile finale, oligurice, ale diverselor nefropatii cu insuficiență renală cronică. În NTI cronice se poate observa însă o hiperkaliemie chiar fără oligurie, mai multe mecanisme contribuind la această anomalie. Hiperkaliemia este frecvent asociată în NTI cu acidoză metabolică ce favorizează o deplasare extracelulară a ionilor de potasiu.

Scanned with OKEN Scanner

Alteori hiperkaliemia este legată de hiporeninemie cu hipoaldosteronism, prin deficit de mineralocorticoizi; hiperkaliemia din NTI poate fi consecința unui defect tubular în secreția potasiului. Pe de altă parte, există forme de NTI acute, de natură toxică sau imunologică, în care se constată *hipokaliemie* produsă prin pierdere urinară excesivă de potasiu. Deficitul de conservare a potasiului poate fi demonstrat prin persistența unei excreții urinare de potasiu de peste 1 g/24 h în cazuri în care potasemia este constant scăzută sub 3,5 mEq/l.

5. *Deficitul de conservare a fosforului* este caracterizat prin excreția urinară crescută de fosfați, în timp ce fosfatemia este sub 2 mg%.

Evaluarea capacității maximale de transport tubular a unor substanțe reabsorbite sau secretate de tubii renali (*Tm* în mg/min) permite aprecierea *masei funcționale tubulare*. În acest scop în practică se folosește: determinarea capacității de reabsorbție maximală a glucozei (TmG) care are o valoare normală de 350 mg/min; mai rar, se utilizează determinarea reabsorbției maximale a fosforului (TmP), care este mai adecvat oglindită de raportul TmP/FG = 2,5—4,5 mg/100 ml; informații asupra secreției tubulare pot fi obținute prin determinarea secreției tubulare maximale a PAH-ului (Tm PAH), care are o valoare normală de 80 mg/min. În acest scop este necesară o perfuzie cu PAH care să asigure o concentrație plasmatică ridicată, în vederea saturării mecanismului de secreție tubulară.

Determinarea fracțiunii excretate a unei substanțe filtrate de glomeruli permite evaluarea transportului lor tubular (de ex. în cazul fosforului sau acidului uric, ținînd însă seama și de concentrația sanguină a substanțelor respective).

6.6. Examenul morfopatologic

În cadrul NTI biopsia renală a contribuit la cunoașterea și clasificarea diverselor forme anatomo-clinice. Deși în diversele forme de NTI tabloul anatomopatologic este în mare parte asemănător (inflamație interstițială cu infiltrat celular limfomonoplasmocitar și fibroză) și este rareori specific, există totuși anumite particularități morfologice cu valoare diagnostică.

În *NTI acute* valoarea punctiei bioptice renale (PBR) este dovedită de precizarea diagnosticului în cazuri suspecte, la care nu a fost precizat factorul etiologic. Sindromul clinico-biologic cel mai comun asociat cu leziuni acute grave a structurilor tubulo-interstițiale este insuficiența renală acută. Prin PBR se poate preciza substratul morfopatologic al IRA care, de multe ori, este o NTI acută. Biopsia renală are mai ales indicații în: forme de IRA atipice sau neoligurice; forme fără cauze evidente (hipotensiune arterială, intervenții chirurgicale,

Scanned with OKEN Scanner

traumatisme, septicemie); oligurie sau anurie cu o durată mai lungă de 3 săptămîni; date clinico-biologice sugerînd o afecțiune renală primitivă; istoric de expunere la droguri cu potențial de leziune tubulo-interstițială; excluderea suspiciunii unei afecțiuni glomerulare, în cazul unor forme atipice.

La bolnavii cu *NTI cronice* biopsia renală are o valoare mai redusă. Modificările tubulo-interstițiale care apar la majoritatea cazurilor sînt nespecifice, iar biopsia recoltează, de regulă, un fragment din corticala renală în care nu se constată alterații morfologice, deși poate exista o afectare severă a zonei medulare și/sau juxtamedulare. Acest fapt este îndeosebi valabil cînd rinichii sînt mici și contractați. Ocazional, în anumite NTI care clinico-biologic sînt atipice, examenul morfopatologic poate contribui la precizarea diagnosticului și, în măsură mai redusă decît în nefropatiile glomerulare, a prognosticului și terapiei.

Concluzii

Diagnosticul *NTI* este dificil, necesitînd deseori investigații multiple și complexe care trebuie efectuate în etape. Suspiciunea naturii tubulo-interstițiale, a unei nefropatii neprecizate, se bazează pe anumite particularități:

— *istoricul bolii* poate furniza unele indicii: expunere la nefrotoxice, consum de droguri asociate cu reacții de hipersensibilizare, obstrucții ale tractului urinar, iradiere terapeutică sau profesională ș.a.

— *unele modificări ale sedimentului urinar*, în care predomină deseori leucocituria și o *proteinurie redusă* cu caracter „tubular";

— prezența relativ frecventă a *infecției urinare*;

— *hipertensiune arterială* mai puțin frecventă decît în nefropatiile glomerulare sau vasculare. Suspiciunea de NTI apare mai ales la bolnavi cu insuficiență renală cronică avansată, la care nu au hipertensiune arterială;

— asocierea precoce cu anumite *anomalii funcționale tubulare și defecte hidroelectrolitice*, în special poliurie și polidipsie. Aceste anomalii tubulare devin mai evidente cînd bolnavii sînt expuși unor condiții metabolice deosebit de severe;

— corelarea gradului deficitului funcțional tubular cu extinderea *leziunilor nefrologice tubulo-interstițiale*, în cazurile în care se poate efectua biopsia renală.

Diversitatea manifestărilor clinico-biologice, atît în formele acute, cît și în cele cronice ale NTI, conferă obligativitatea ca grupul nefropatiilor tubulo-interstițiale să fie luat în considerare în cadrul diagnosticului diferențial a numeroase afecțiuni renale la care diagnosticu nu este sigur și rapid precizat.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 7

NEFROPATII TUBULO-INTERSTIȚIALE DE NATURĂ INFECȚIOASĂ

Reacția inflamatorie a structurilor tubulo-interstițiale se poate constata în numeroase NTI. Dar procesul inflamator este numai în unele cazuri de natură infecțioasă deoarece aceleași modificări morfopatologice se regăsesc în NTI de etiologie variată. În acest capitol vor fi descrise NTI legate în mod direct de prezența unui proces inflamator de natură infecțioasă. Acest proces poate fi asociat fie unei boli infecțioase extrarenale bine precizate, fie că apare în infecții proprii ale parenchimului renal și căilor urinare (pielonefrite).

7.1. Nefropatii tubulo-interstițiale din boli infecțioase

În general, NTI asociate cu boli infecțioase extrarenale apar în cursul fazei acute a infecției (tabelul 2). Din punct de vedere clinico-biologic, manifestările renale sînt deseori asemănătoare cu NTI de cauză medicamentoasă. Anomaliile sedimentului urinar și modificările morfopatologice la biopsia renală sînt similare, fiind prezente uneori și eozinofiluria și semnele alergice sistemice (cutanate, articulare, pulmonare etc.). Alteori, NTI infecțioase acute se pot traduce prin insuficiență renală (de ex. în cursul leptospirozei, infecțiilor streptococice sau în unele boli virale de tip gripal). Evoluția este, de obicei, favorabilă și de scurtă durată. Prognosticul afectării renale este în general foarte bun ducînd la vindecare, o dată cu boala infecțioasă determinantă. Tratamentul etiologic este cel al bolii infecțioase cauzale, în timp ce afectarea renală va fi tratată simptomatic. *Patogeneza* NTI din bolile infecțioase este variată. Leziunile pot surveni prin *invazia microbiană* a țesutului tubulo-interstițial, fie *directă*, fie prin embolie septică (în septicemii sau în boli supurative). Pe de altă parte, afectarea tubulo-interstițială poate apare secundar *endotoxinemiei* (de exemplu în difterie sau în gangrena gazoasă). Modificările produse de acțiunea toxinelor bacteriene se caracterizează

Scanned with OKEN Scanner

prin distrofie granulară și hialină a epiteliului tubular, cu microfocare de necroză; ocazional se pot observa și trombi hialini în capilarele peritubulare.

În unele cazuri este implicat un *mecanism imunologic*. S-a demonstrat uneori prezența de antigene bacteriene sau virale. Există posibilitatea ca aceste antigene să se acumuleze în interstițiul renal și să ducă la producția de anticorpi și complexe imune. Aceste NTI prin mecanism imun prezintă infiltrate mononucleare sau depuneri de antigen bacterian, fie în macrofage, fie în complexe imune antigen-anticorp, așa cum s-a descris în leptospiroză, micoplasma pneumoniae și febra Munților Stîncoși. Alteori sînt implicate și limfocitele într-o reacție de hipersensibilitate întîrziată. Uneori reacția imună inițială poate fi amplificată de anticorpi anti-membrană bazală tubulară. Deoarece numeroși bolnavi cu boli infecțioase sînt în prezent tratați cu antibiotice este posibil ca

Tabelul 2

Etiologia NTI infecțioase

A. *Bacterii:*
— Streptococ; Stafilococ; Meningococ; Bacilul dizenteric; Bacilul difteric; Brucelle; Salmonelle; Bacilul tuberculozei; Bacilul leprei; Clostridii

B. *Rickettsii:*
— Rickettsia rickettsii (agentul febrei Munților Stîncoși); Rickettsia prowazeki (agentul tifosului exantematic)

C. *Leptospire, spirochete:*
— Spirocheta *(Treponema pallidum)*; Leptospire

D. *Micoplasme:*
— Micoplasma pneumoniae.

E. *Virusuri:*
— Virusul Hantaan; Virusul mononucleozei; Virusul bolii citomegalice; Virusul bolii legionarilor *(Legionella)*; Virusul rujeolei

G. *Parazitare:*
— *Toxoplasma gondii; Trichinella spiralis; Plasmodium malariae* și *falciparum;* Taenia echinococcus

H. *Fungice:*
— Actinomices; Candida; Schistosoma; Blastomices

anumite cazuri de NTI acute, legate de procesul infecțios propriu-zis, să fie greșit atribuite unei reacții medicamentoase. Alteori apare necroza tubulară acută drept urmare fie a acțiunii toxice directe a endotoxinelor asupra tubilor, fie prin anoxie și tulburări metabolice, mai ales în sindromul toxico-septic, stafilococii și sindromul hemolitic uremic din septicemii grave, holeră sau dizenterie.

Scanned with OKEN Scanner

A. Boli bacteriene

Infecții streptococice. Leziunile renale tubulo-interstițiale pot apare *în timpul fazei acute*, în special în scarlatină, spre deosebire de glomerulonefrita acută care apare ca o *complicație postinfecțioasă*. NTI streptococice sînt uneori asociate cu reumatismul articular acut. În septicemiile streptococice poate surveni în 25% din cazuri insuficiență renală acută prin necroză tubulară.

Infecții stafilococice. Au fost descrise NTI acute în cursul unor infecții stafilococice, cum ar fi în endocardita infecțioasă cu stafilococ auriu. La nivelul tubilor și interstițiului apar focare de supurație și infarcte septice.

Dizenteria bacilară. Manifestările renale sînt, de obicei, ușoare și se traduc prin oligurie, cu proteinurie și cilindri hialini, semne care dispar rapid în convalescență. În formele severe produse de *Shigella dizenteriae* tip I prezentînd tulburări hidro-electrolitice marcate poate apare tabloul insuficienței renale acute cu oligoanurie sau anurie. Necroza tubulară se datorează, în aceste cazuri, atît acțiunii directe a exotoxinei bacilului dizenteric, cît și pierderilor hidroelectrolitice marcate prin diaree și vărsături. Modificările structurale ale parenchimului renal sînt necaracteristice și se manifestă prin reacții inflamatorii acute nepiogene sau piogene, cu edem interstițial și microfocare de necroză. Ocazional, inflamația acută poate să evolueze către o inflamație cronică interstițială, drept urmare a unei dizenterii bacilare recurente.

Difteria. Interesarea rinichiului în difterie se caracterizează prin dezvoltarea unei NTI acute difuze nesupurative. În interstițiu se găsesc infiltrate difuze sau focale de limfoplasmocite, eozinofile și granulocite. Tubii renali prezintă leziuni de degenerescență granulară și hialină. În unele cazuri leziunile pot evolua către inflamație interstițială cronică (fig. 43).

Clinic, în cazurile ușoare sau de gravitate medie, poate apare oligurie moderată, proteinurie de intensitate redusă, cilindri hialini și epiteliali. Chiar în cazurile severe de difterie afectarea renală evoluează favorabil, cronicizarea fiind extrem de rară.

Tuberculoza. Tuberculoza renală a fost considerată drept unilaterală, dar în prezent s-a dovedit că este rezultatul unei diseminări hematogene. Primele leziuni ale tuberculozei sînt bilaterale, multifocale și afectează glomerulii din corticala renală. La nivelul medularei aceste leziuni precoce pot interesa și tubii renali, asociindu-se cu bacilurie. O dată cu progresiunea leziunilor începe procesul distructiv tisular local, ulcero-cazeos, cu diseminarea bacililor tuberculoși și apariția unor mici focare papilare. Ulterior apare eroziunea structurilor locale și coalescența leziunilor necrotice ducînd la distrucția rinichiului. Papilele pot fi complet

Scanned with OKEN Scanner

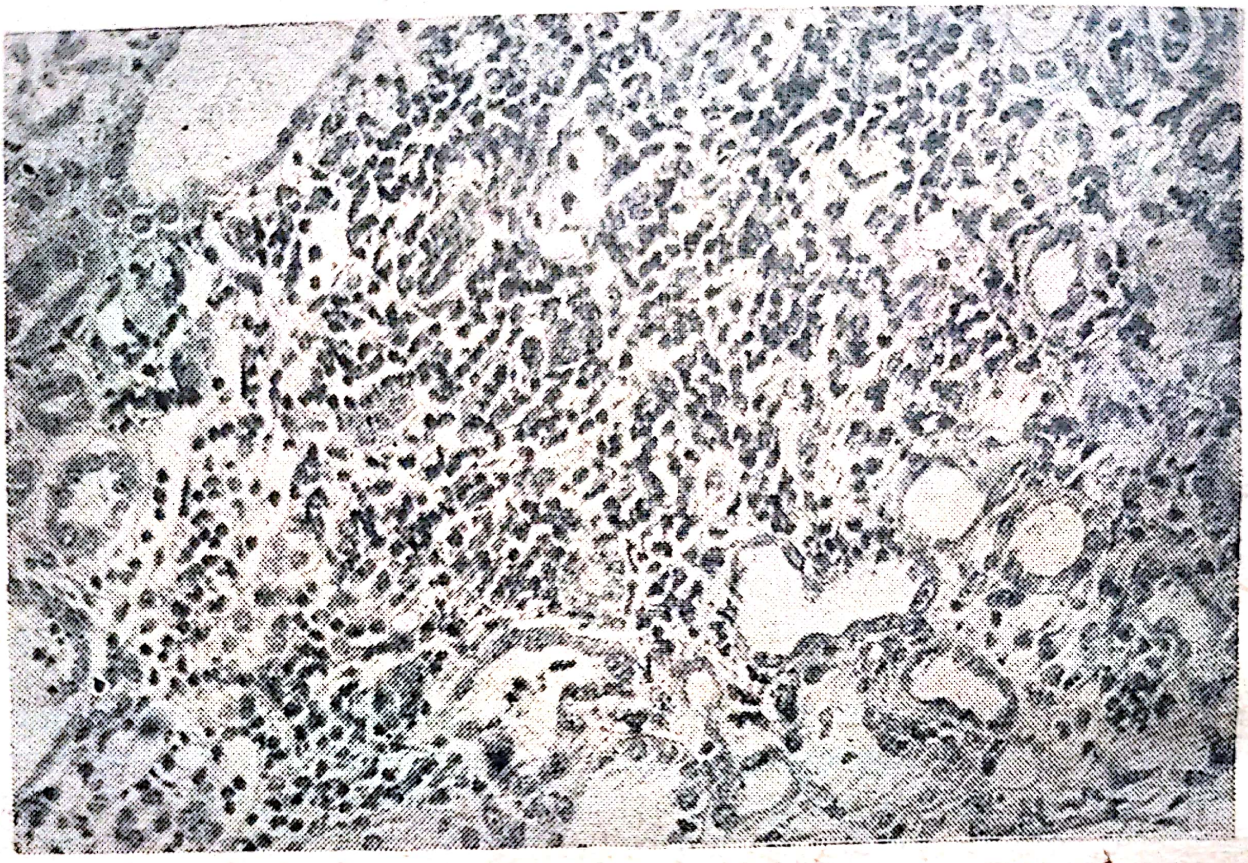


Fig. 43 — Infiltrat inflamator difuz limfoplasmocitar cu atrofii tubulare

înlocuite cu țesut cazeos. Alteori survine eroziunea papilelor, ceea ce duce la anomalii ale sistemului papilo-caliceal, care la examenul urografic dau deformări caracteristice. Ruptura focarelor tuberculoase duce la însămînțarea tractului urinar inferior cu producerea de stricturi și obstrucție și dezvoltarea ulterioară a hidronefrozei și pionefrozei tuberculoase. Din punct de vedere clinic, în cadrul nefropatiei tuberculoase nu pot fi deosebite manifestările legate direct de afectarea tubulo-interstițială. Debutul este insidios sau neprecizabil, iar simptomatologia clinică nu este caracteristică. În raport cu sediul principal și intensitatea leziunilor, manifestările sînt reprezentate de semne la nivelul tractului urinar inferior (polachiurie, disurie, arsuri micționale), dureri lombare, colică renală, hipertensiune arterială, insuficiență renală cronică sau rar acută, epididimită, febră sau subfebrilități. Examenul urinii poate arăta piurie sterilă asociată cu hematurie și proteinurie. Radiologic, apar diverse anomalii în raport cu stadiul bolii, fiind mai mult sau mai puțin caracteristice: hipotonia căilor excretoare, modificări pielo-caliceale, stenoze ureterale, calcificări, cavități sau caverne. În stadiile mai avansate leziunile sînt extinse și rinichiul este exclus funcțional *(mut radiologic)*.

Lepra. În general, în cursul leprei nu apar leziuni tubulo-interstițiale marcate. În interstițiul renal se pot găsi agregate de celule leproase care rareori devin vizibile și macroscopic. În stadiile avansate și active se pot identifica în unele histiocite bacilii leprei dispuși în mase globulare compacte.

Scanned with OKEN Scanner

Febra tifoidă. Pot apare reacții inflamatorii tubulo-interstițiale care se traduc prin infiltrate limfoplasmocitare și macrofagice sau nodulare dispuse, de obicei, în jurul unor microfocare de necroză. În cursul febrei tifoide manifestarea cea mai comună este *pielonefrita*, urocultura fiind caracterizată prin evidențierea de bacili tifici în 30—50% din cazuri. Forma clinică a pielonefritei este de intensitate ușoară sau moderată. Numai în formele severe de febră tifoidă, pielonefrita poate avea un tablou clinic grav, cu insuficiență renală severă. Localizarea bacililor tifici la nivelul interstițiului și bazinetului poate duce uneori la formarea de focare inflamatorii cronice cu aspecte de pielonefrită cronică tipică, însoțite de eliminarea intermitentă de bacili tifici în urină. Datorită aplicării precoce a tratamentului antibiotic adecvat, în prezent pielonefrita cronică tifică este extrem de rară.

Bruceloza. Morfopatologic apar infiltrate interstițiale cu leucocite și plasmocite. În plus, se descriu uneori leziuni nodulare cu celule gigante avînd citoplasma bizară. Afectarea tubulo-interstițială se poate traduce prin tabloul unei NTI difuze cu proteinurie, anomalii ale sedimentului urinar (hematurie, leucociturie, cilindrurie) și uneori retenție azotată. În general, evoluția este favorabilă, dar în cazurile netratate poate apare o NTI cronică cu aspect de pielonefrită cronică simulînd o tuberculoză renală. În plus, mai pot apare focare supurative renale, care evoluează spre scleroză și calcificări renale.

B. **Rickettsii**

Leptospiroza. În leptospiroză NTI se caracterizează prin leziuni degenerative ale epiteliului tubular și hemoragii interstițiale. Infiltratul interstițial este constituit din limfocite, polimorfonucleare și histiocite realizînd aspectul unei nefrite interstițiale focale, inițial predominînd în corticală și în medulara externă, și devenind mai difuze pe măsură ce boala progresează. Uneori prin impregnare argentică poate fi demonstrată prezența leptospirelor la nivelul parenchimului renal. Alterațiile tubulare constau în dilatarea tubilor, mai ales a celor contorți distali. În cazurile asociate cu insuficiență renală modificările renale sînt mai severe și apar focare de necroză tubulară cu nuclei mitotici și rupturi ale membranei bazale tubulare. În microscopie electronică, celulele epiteliale tubulare prezintă un număr crescut de citozomi și un sistem activ de vezicule și vacuole apicale. Marginea „în perie" a celulelor tubulare proximale este parțial sau total dispărută.

Patogeneza alterărilor renale în leptospiroză este variată. Leziunile tubulo-interstițiale apar probabil drept consecință a tulburărilor hemodinamice atît renale, cît și sistemice care duc la ischemie tubulară secundară și uneori la necroză tubulară. Ar mai putea interveni o acțiune citotoxică fie ca efect direct al leptospirelor, fie indirect prin endotoxine, reacția inflamatorie interstițială fiind secundară.

Scanned with OKEN Scanner

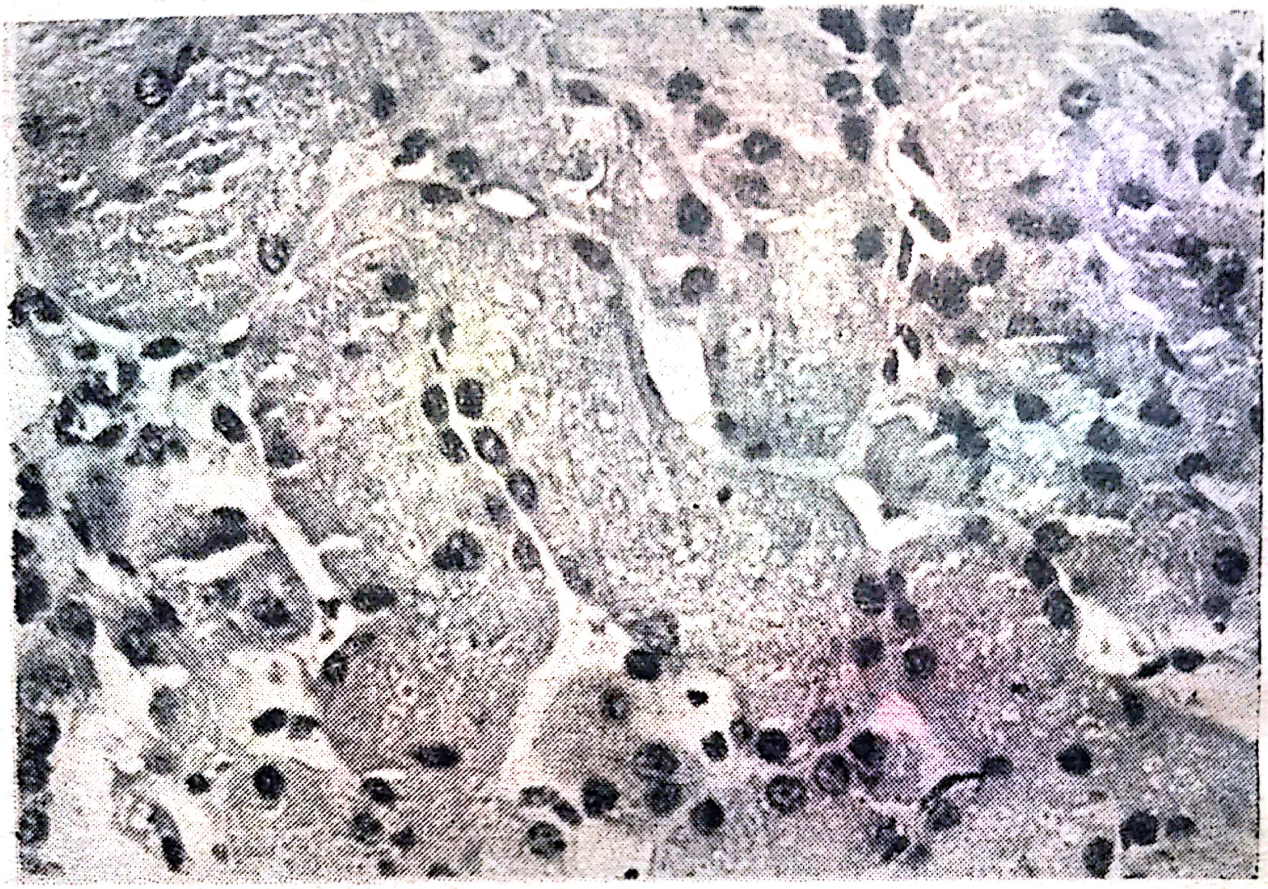


Fig. 44 — Necroză tubulară acută

Tabloul clinico-biologic cel mai frecvent întîlnit este cel de *insuficiență renală acută* prin necroză tubulară acută (fig. 44), luînd forma oligoanurică și, mai rar, neoligurică. În unele cazuri insuficiența renală poate fi funcțională. De obicei, insuficiența renală acută se asociază cu retenție azotată importantă, la care contribuie și catabolismul azotat intens.

Evoluția poate fi letală, în funcție de vîrsta bolnavului, forma clinică a bolii și serotipul de leptospiră implicat. Decesul survine în 25—40% din cazuri fiind datorat mai ales complicațiilor hemoragice viscerale și nu insuficienței renale acute. Leziunile histologice sînt potențial reversibile, iar funcția renală revine la valori normale.

C. Boli virale

Nefrozo-nefrita hemoragică *(nefropatia epidemică, febra hemoragică cu sindrom renal)* reprezintă o NTI produsă de virusul Hantaan, în care afectarea tubulo-interstițială este consecința unor fenomene hemoragice capilare, predominînd la nivelul medularei, care prezintă congestie și hemoragii, în timp ce zona corticală este palidă. Din punct de vedere clinic, nefrozo-nefrita hemoragică se traduce printr-o fază inițială febrilă de 5—9 zile, asociată cu manifestări hemoragice (însoțindu-se uneori de hematurie sau oligurie), urmată de o fază hipotensivă, în care apare hematurie, oligurie sau oligoanurie, asociată cu insuficiență renală

Scanned with OKEN Scanner

și stare de șoc. În faza de recuperare reapare diureza. Uneori poliuria este marcată (3—6 l/24 ore), iar hematuria și manifestările hemoragice dispar. Vindecarea se poate face cu deficit funcțional tubular rezidual, mai ales prin afectarea capacității de concentrație, însă prognosticul funcțional renal este în general bun.

Infecția cu citomegalovirus. Afectarea renală este caracterizată prin leziuni la nivelul epiteliului tubilor renali. Nefrocitele apar tumefiate, cu incluziuni mari acidofile, situate atît intranuclear, cît și intracitoplasmatic. Leziunile tubulo-interstițiale sînt asociate în cazurile grave cu afectare glomerulară, realizînd aspecte de glomerulonefrită acută difuză endotelio-mezangială.

Infecția cu virusurile gripale și paragripale. În unele cazuri de infecție gripală cu virus A complicate cu rabdomioliză pot apare necroze tubulare focale, oligurie și mioglobinurie.

D. **Boli parazitare**

Malaria. La unii bolnavi cu forme severe de malarie prin plasmodium falciparum poate apare un tablou de insuficiență renală acută prin necroză tubulară la care participă nu numai un mecanism imunologic, ci și hemoliza și coagularea intravasculară diseminată. În plus, contribuie și obstrucția capilarelor glomerulare prin hematii parazitate, distruse și aglutinate.

Trichineloza. În rare cazuri afectarea renală din trichineloză se poate manifesta sub forma unei insuficiențe renale acute prin necroză tubulară și infarct renal. De obicei evoluția este favorabilă, fiind rareori letală.

Schistosomiaza. Poate produce la nivelul rinichiului microabcese care se deschid în căile urinare, iar în urină se poate evidenția puroi și ouă de paraziți.

Blastomicoza. Poate afecta parenchimul renal în formele cu diseminare hematogenă. Apar leziuni inflamatorii ale interstițiului renal, focare de necroză și granuloame, cu formare de tuberculi miliari care au tendință la supurație și necroză.

Actinomicoza. Se pot produce colonii radiale de actinomices caracteristice, uneori vizibile macroscopic, precum și leziuni inflamatorii cronice supurative, cu formare de abcese multiple și leziuni de pielonefrită. Microabcesele sînt delimitate de un țesut de granulație care include numeroase macrofage încărcate cu grăsimi *(celule spumoase)* și uneori rare celule gigante. În porțiunea centrală a abcesului se găsesc așa-numitele *granule de sulf* de culoare gălbuie, de aproximativ 1—2 mm diametru. Granulele sînt formate din ghemuri miceliene gram-pozitive, care

Scanned with OKEN Scanner

se termină la periferie prin filamente îngroşate „în măciucă", dispuse radial, intens eozinofile şi care ar reprezenta reacţii locale la acţiunea actinomicesului.

Candidoza. În caz de diseminare hematogenă infecţia fungică poate duce la pielonefrită cu microabcese multiple.

Rinichiul în toxoplasmoză. În toxoplasmoză modificările structurale au aspecte particulare în raport cu stadiul evolutiv şi cu forma clinică (congenitală sau dobîndită). Rinichiul este îndeosebi afectat în toxoplasmoza *dobîndită*. Infecţia se poate disemina pe cale limfo-hematogenă, determinînd multiple focare de inflamaţie la nivelul ţesuturilor şi organelor, inclusiv la nivelul rinichiului. În toxoplasmoza *congenitală* modificările morfopatologice cu caracter specific apar la contactul direct cu parazitul şi se traduc prin focare de necroză, uneori cu calcificări şi cu prezenţa toxoplasmei gondii în interstiţiul renal, sub formă vegetativă sau chistică. Modificările nespecifice sînt caracterizate prin infiltrate inflamatorii interstiţiale, de tip monocitar, histiocitar şi eozinofil, realizînd aspectul unei nefrite interstiţiale. Leziunile morfopatologice din toxoplasmoza dobîndită sînt puţin cunoscute şi se manifestă ca o nefrită interstiţială cu reacţii inflamatorii de tip proliferativ, însoţite de focare de necroză sau fibroză. Tubii sînt sediul unor leziuni degenerativ-necrotice, mai accentuate în tubii contorţi proximali, cu un început de impregnare calcară. Se găsesc frecvent infiltrate limfo-plasmocitare difuze sau nodulare cu o topografie periglomerulară, periarteriolară şi peritubulară. Caracterul citolitic al leziunilor pare să indice că parazitul elaborează substanţe toxico-iritative, nocive pentru celulele parazitate, substanţe care ar putea constitui substratul antigenic al unor reacţii imunologice.

Bilharzioza afectează în special vezica urinară şi ureterul terminal, dar cicatricile stenozante consecutive pot duce la nefrită interstiţială cronică.

7.2. Pielonefritele

Termenul de pielonefrită se referă la o nefropatie tubulo-interstiţială de natură bacteriană care afectează concomitent sistemul pielocaliceal. Infecţia bacteriană a rinichiului se poate manifesta *acut* sau *cronic*, ducînd la inflamaţia nespecifică a parenchimului renal. Apariţia pielonefritei este legată, de obicei, de prezenţa infecţiei bacteriene a tractului urinar, care este determinată în cele mai multe cazuri de *Escherichia coli*. Pielonefrita *acută* se caracterizează printr-o infecţie bacteriană activă însoţită de semne locale şi generale. Pielonefrita *cronică* se mani-

Scanned with OKEN Scanner

festă prin semne cauzate de procesul distructiv cronic al parenchimului renal, care poate duce la insuficiență renală cronică.

7.2.1. Pielonefrita acută

Pielonefrita acută (PNA) reprezintă forma cea mai tipică de nefrită tubulo-interstițială acută de natură bacteriană. În prezent, incidența PNA este mai rară, fiind mai frecvent întîlnită în copilărie și la sexul feminin. *PNA* se poate prezenta ca diverse forme etiologice:

PNA primară care survine la bolnavi fără semne de afectare anterioară a rinichiului și tractului urinar;

PNA secundară, întîlnită la pacienți cu diverse anomalii structurale ale tractului urinar sau ale rinichiului.

Importanța practică a precizării formei etiologice are și consecințe terapeutice. În timp ce în PNA primară agentul etiologic cel mai frecvent întîlnit este *Escherichia coli* foarte sensibil la tratament, în PNA secundară, chiar cînd este datorată *Escherichiei coli*, rezistența germenului la tratament este mai mare și, în plus, survin mai deseori așa-numiți „germeni problemă": *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* ș.a. Patogenetic PNA apare frecvent pe cale ascendentă și, mai rareori, pe cale descendentă (hematogenă).

Morfopatologie. Macroscopic rinichii pot fi măriți de volum, cu mici abcese pe suprafață sau în parenchim, mai ales la nivelul corticalei, cu țesut normal între zonele afectate. În formele secundare se poate observa lărgirea calicelor, turtirea papilelor, ca și congestia și îngroșarea mucoasei bazinetale.

Microscopic leziunile caracteristice apar la nivelul tubilor și interstițiului. Interstițiul este edemațiat și infiltrat cu celule inflamatorii, mai ales polimorfonucleare neutrofile, formînd uneori microabcese cu caracter multifocal (fig. 45). În *PNA ascendentă* propagarea infecției se face de-a lungul submucoasei pielocaliceale, de unde ajunge la nivelul interstițiului din jurul tubilor colectori. În *PNA descendentă* (hematogenă) leziunile inflamatorii inițiale apar sub formă de microabcese în țesutul interstițial peritubular la nivelul corticalei, de unde se extind în medulară și sistemul tubular prin contiguitate sau drenare. Leziunile sînt distribuite inegal și neregulat, focarele de inflamație acută interstițială alternînd cu zone de parenchim renal cvasinormal sau normal. Histologic se observă semne de inflamație acută a epiteliului caliceal cu exudat leucocitar și hiperemie subepitelială. Glomerulii sînt de obicei normali, dar în zonele sever alterate infecția din interstițiul periglomerular poate duce la modificări inflamatorii glomerulare de tipul glomerulitei invazive.

Scanned with OKEN Scanner

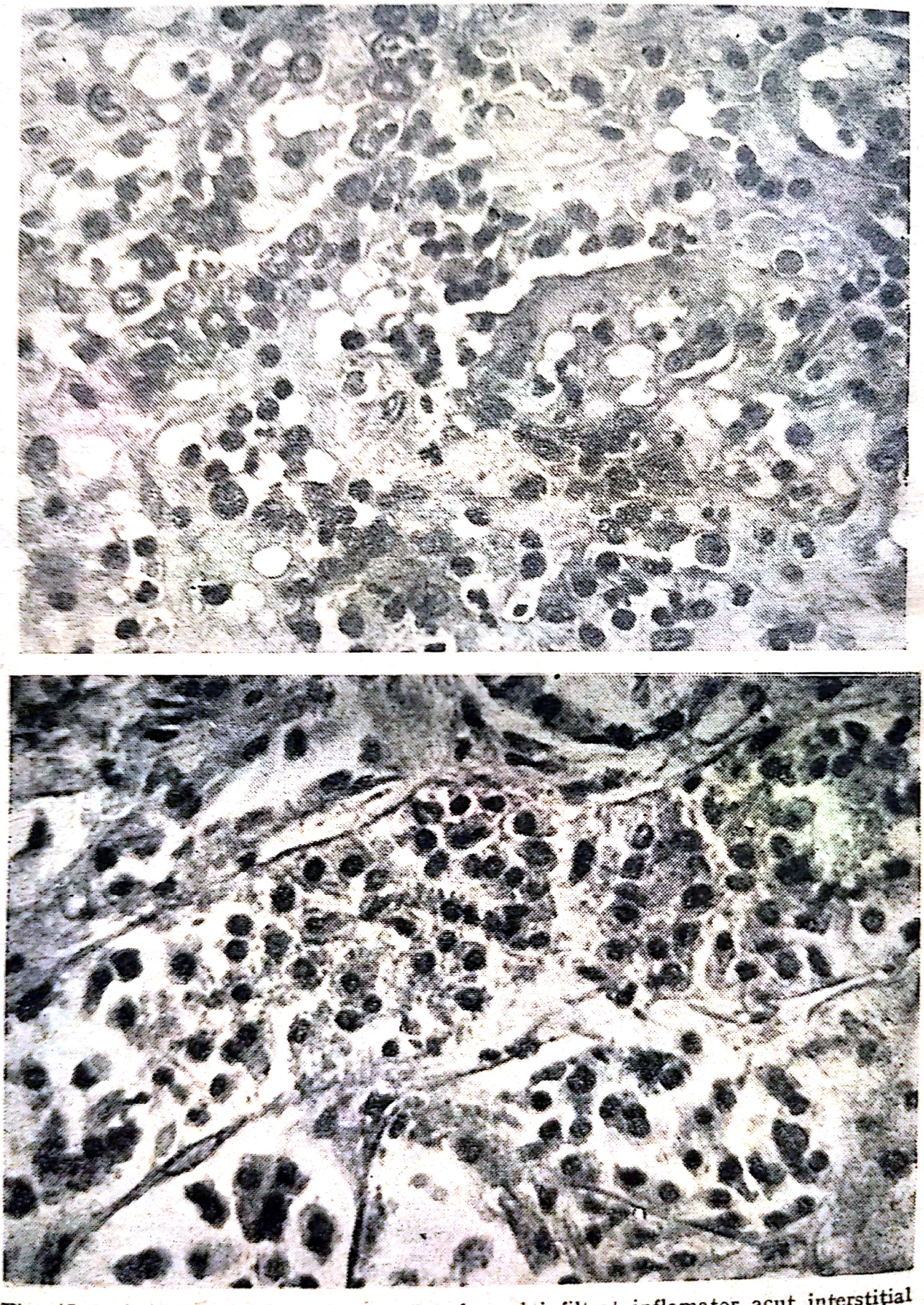


Fig. 45 A și 45 B — Pielonefrită acută: edem și infiltrat inflamator acut interstițial și endotubular

Scanned with OKEN Scanner

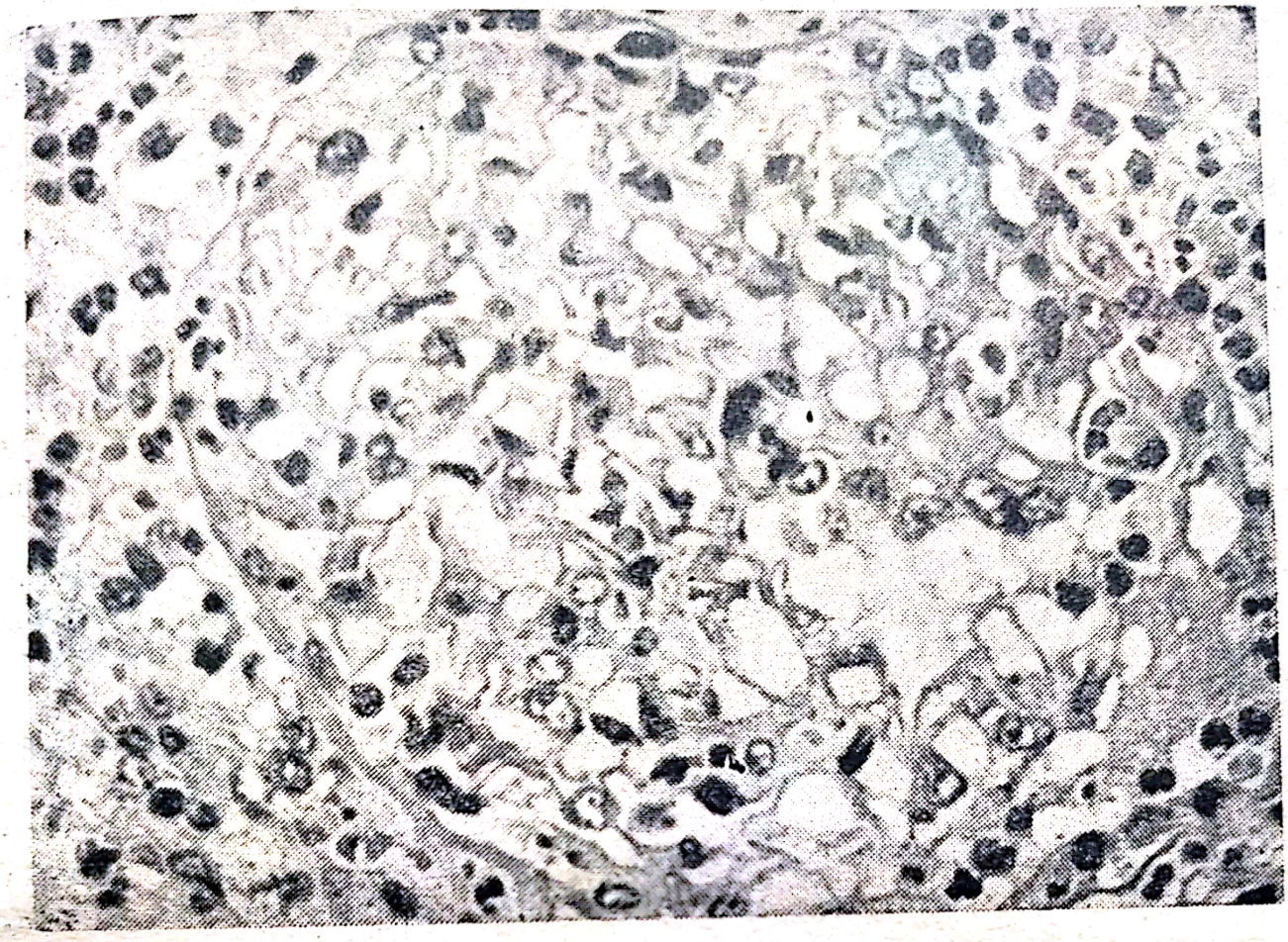


Fig. 46 — Glomerulită invazivă

În PNA nu apar leziuni vasculare (fig. 46). În *microscopie electronică* modificările sînt dominate de infiltratul interstițial granulocitar, cu rare macrofage și stază capilară peritubulară. Glomerulii din focarele de inflamație interstițială prezintă un bogat infiltrat leucocitar cu hipertrofia și intumescența celulelor endotelio-podocitare. *Evoluția leziunilor histologice* se caracterizează prin înlocuirea rapidă a exudatului neutrofil prin mononucleare, macrofage, plasmocite și, ulterior, limfocite. În zonele afectate se formează un țesut de granulație cu depunere de colagen, abcesele fiind înlocuite prin cicatrici. La nivelul cicatricilor se constată atrofia tubilor, fibroză interstițială și infiltrație limfocitară. Corespunzător cicatricilor pielonefritice se produc depresiuni corticale și deformări caliceale.

Tabloul clinic. PNA debutează de obicei brusc, în plină sănătate, cu semne generale asociate uneori cu *semne care indică infecția tractului urinar superior.* Triada considerată drept „clasică" (febră înaltă, lombalgie, infecție urinară) nu apare în toate cazurile.

Semne generale: *febră* înaltă, neregulată, cu pusee pînă la 40°C și frisoane, alternînd cu perioade de subfebrilitate; *stare generală alterată, astenie, cefalee, transpirații*; *dureri abdominale difuze, inapetență, grețuri,*

vărsături. Hipertensiunea arterială instalată în perioada acută de boală este rareori întîlnită. Tabolul clinic poate avea, uneori, *caracter septicemic*.

Semne locale: *durere lombară* uni- sau bilaterală, cu caracter surd sau, mai rar, colicativ cu iradiere descendentă. Uneori durerea poate fi localizată în flancuri, epigastru sau hipocondru. Durerea se asociază cu sensibilitatea lojei lombare la palpare, iar rinichii pot fi sensibili și măriți de volum. Durerea este produsă de tumefierea și edemul parenchimului renal și de punerea în tensiune a capsulei rinichiului; *manifestările urinare* pot preceda durerea lombară sau apar tardiv, fiind reprezentate de polachiurie cu disurie, arsuri uretrale, micțiuni imperioase, nicturie, cistalgii și jenă suprapubiană. Urinile pot fi tulburi, piurice avînd uneori un miros particular amoniacal sau de fructe.

Semnele de insuficiență renală pot fi asociate în rare cazuri cu manifestările clinice generale și urinare. Se poate observa tabloul insuficienței renale oligo-anurice sau manifestări de insuficiență renală severă cu semne de uremie.

Explorările de laborator: *examenul urinii* evidențiază ca modificări principale: leucocituria și bacteriuria; *leucocituria* este, de regulă, intensă și poate apare chiar piurie. De obicei se asociază și *cilindri leucocitari*. Uneori există *hematurie microscopică* și, mai rar, macroscopică, produsă prin hemoragii submucoase în căile urinare, iar alterori prin necroză papilară sau litiază urinară. La sedimentul Addis leucocituria este mai importantă decît hematuria. Pot fi prezenți *cilindri hialini sau granulari*, care au origine tubulară, precum și o *proteinurie* redusă (0,5—1 g/24h). Modificările urinare au intensitate variabilă, pot lipsi în perioada febrilă și apar uneori intermitent și în discordanță cu bacteriuria; *bacteriuria* semnificativă (peste 100 000 germeni/ml) reprezintă semnul cel mai important care dovedește prezența infecției urinare. Testul imunofluorescenței bacteriilor urinare poate fi util indicînd localizarea superioară a infecției urinare dacă se evidențiază bacterii urinare acoperite de anticorpi (de obicei IgG). *Modificările sanguine* sînt: VSH accelerată, leucocitoză uneori cu aspect leucemoid și, în cazuri rare, hiper alfa-1 și alfa-2-globulinemie.

Explorarea funcțională renală evidențiază în mod caracteristic *scăderea capacității de concentrare maximală și deficitul capacității de acidifiere urinară* (asociată cu scăderea bicarbonatului seric). Alterarea funcțională renală poate fi pusă în evidență precoce, după debut și rămîne, în general, latentă, dar cedează rapid după tratamentul eficace al infecției pielonefritice. De altfel în practică nu se efectuează proba de concentrație în faza acută a bolii. Deficitul de concentrare a urinii se explică datorită inflamației medulare, care se asociază cu redistribuția fluxului sanguin renal, ceea ce impiedică realizarea și menținerea hipertoniei medulare. La aceasta contribuie și inhibiția proceselor de transport activ la nivelul epiteliului tubular. În contrast cu deficitul capaci-

Scanned with OKEN Scanner

tății de concentrare, în marea majoritate a cazurilor, *filtrația glomerulară* determinată prin clearance-ul creatininei endogene (Cl_{cr}) se menține în limite normale. În cazuri rare, PNA poate fi însă asociată cu *insuficiență renală* manifestă care apare mai ales în cazurile de hidronefroză bilaterală, infecții severe complicate cu necroză papilară și abcese intrarenale.

Manifestări radiologice. Este recomandabilă efectuarea urografiei i.v., cît mai precoce după trecerea fazei acute a bolii, pentru depistarea eventualelor cauze uropatice ale PNA. În majoritatea cazurilor aspectul radiologic este normal, dar se poate observa și mărirea tranzitorie a volumului renal, de regulă inegală. De partea rinichiului afectat se mai poate constata scăderea densității substanței de contrast sau chiar absența vizualizării umbrei renale. Pot exista și modificări pielo-caliceale constînd în tije caliceale îngustate (datorită edemului interstițial), dilatații caliceale localizate și/sau dilatație bazinetală. Rareori sînt necesare alte explorări radiologice (pielografia ascendentă, cistouretrografia micțională, cistograma postmicțională ș.a.). În afară de *forma comună* prezentată se mai cunosc:

— *Forma septicemică*, întîlnită mai ales la diabetici și vîrstnici;

— *Forma gravidică*, survenind de obicei după luna a IV-a de sarcină la gravidele cu bacteriurie semnificativă precoce, care dezvoltă în aproximativ 30% din cazuri o PNA manifestă. PNA la gravide este favorizată de condițiile create de sarcină: compresiunea uterului gravid; atonia de origine hormonală a musculaturii ureterale care duce la diminuarea peristaltismului ureteral și dilatarea tractului excretor superior cu creșterea spațiului mort; toleranța imunitară modificată a organismului gravid care explică frecvența crescută a reinfecțiilor și recidivelor. În plus, intervin alterații ale compoziției chimice a urinii care par să favorizeze proliferarea bacteriană. Uneori PNA gravidică poate lua o formă septicemică gravă *(PNA gravido-toxică)*, și, în mod excepțional, se poate complica cu insuficiență renală acută;

— *Forma micotică*, de obicei cu *Candida albicans*, poate surveni în special la bolnavi sub tratament prelungit cu antibiotice, corticosteroizi sau imunodepresoare;

— *Forma diabetică* este relativ frecventă și are o gravitate mai mare. PNA poate dezechilibra metabolic diabetul, uneori chiar pînă la apariția comei cetoacidozice. Pe de altă parte se poate complica cu necroză papilară.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe asocierea semnelor generale cu cele de afectare renală și infecție urinară. Biologic au importanță esențială leucocituria și bacteriuria semnificativă. Sînt excepționale cazurile cu absența bacteriuriei semnificative (în infecții renale localizate, fără comunicare cu căile excretorii). Examenul radiologic este necesar pentru evidențierea unui eventual focar uropatic (litiază, malformații, reflux vezico-ureteral, hidronefroză ș.a.) sau a unor anomalii

Scanned with OKEN Scanner

ale parenchimului renal (polichistoză, tumori, abces renal ș.a.). Este obligatorie efectuarea tușeului rectal la bărbați (pentru evidențierea unei afecțiuni prostatice) și a examenului ginecologic la femei (pentru depistarea unui proces metroanexial sau fibromatos uterin).

Diagnosticul diferențial se va efectua în primul rînd cu *alte nefropatii tubulo-interstițiale acute* prin infecții *bacteriene* severe (streptococi, stafilococi, difterie, bruceloză) sau *NTI acute de natură medicamentoasă* (penicilină, meticilină, rifampicină); acestea din urmă pot prezenta manifestări similare pielonefritei acute, dar sînt asociate, de obicei, cu erupții cutanate, artralgii, subicter și eozinofilie. Se impune de asemenea diagnosticul diferențial cu unele *nefropatii glomerulare* (glomerulonefrită acută, nefropatie lupică, nefropatie din periarterita nodoasă), *rinichiul polichistic*, precum și cu *alte boli febrile extrarenale* (septicemii, febră tifoidă, pneumonie bazală, apendicită și colecistită acută ș.a.).

Evoluția PNA primare este de regulă favorabilă. În decurs de cîteva zile semnele generale se ameliorează și dispar. Leucocituria scade mai rapid decît bacteriuria, care are tendința de a se menține sau de a recidiva în 50% din cazuri. PNA primară evoluează rar către cronicitate și nu duce la instalarea insuficienței renale. În *PNA secundară* există o tendință marcată de persistență și recidivare a infecției cu risc de cronicizare mult mai mare. PNA gravidică poate evolua de asemenea către cronicizare.

Complicațiile PNA pot fi *locale* (necroza papilară și insuficiența renală acută) sau *generale* (diseminare hematogenă a infecției, septicemie cu localizări septice secundare).

Tratament. *Tratamentul profilactic* impune depistarea din timp a factorilor favorizanți uropatici și îndepărtarea acestora. Se vor evita sau limita cateterismele uretrale și ureterale sau, dacă se efectuează, se vor lua măsuri stricte de asepsie. Se va depista și trata corespunzător și în mod sistematic bacteriuria asimptomatică, în special la bolnavi cu risc crescut (gravide, diabetici, vîrstnici cu boli cronice sau sub tratament imunosupresor). Eficacitatea terapiei preventive reiese din multiple studii (de ex., la gravidele cu bacteriurie frecvența PNA scade de la 30% la 5%). *Tratamentul curativ* are drept scop eradicarea infecției și îndepărtarea factorilor favorizanți. Este recomandabil ca bolnavul să fie spitalizat și se vor aplica o serie de *măsuri generale*: calmarea durerii cu antalgice și antispastice (Fenazopiridină hidroclorică, 200 mg de 3/zi, timp de 3—4 zile, Codeină sau Meperidină); un regim alimentar ușor digestibil, fără iritante (condimente) și ingestia din abundență de lichide (2 000—2 500 ml/zi). Avantajele diurezei apoase constau în efectul de „spălare", scăderea concentrației germenilor, favorizarea migrării leucocitelor și creșterea puterii lor fagocitare prin diminuarea hipertonicității medulare. S-au menționat însă și posibile efecte defavorabile (diluția medicației antimicrobiene și substanțelor antibacteriene

Scanned with OKEN Scanner

proprii, scăderea acidifierii urinare și posibil favorizarea refluxului vezico-ureteral prin distensia vezicii). În formele severe de PNA cu febră ridicată, anorexie, vărsături și alterarea capacității de concentrație se poate produce o scădere semnificativă a volumului extracelular, care va trebui corectată prin administrarea i.v. de ser fiziologic în concentrație adecvată. În PNA acută severă complicată cu insuficiență renală acută se va efectua un tratament corespunzător, uneori fiind necesară și aplicarea dializei. *Tratamentul antiinfecțios* necesită identificarea și testarea sensibilității germenului cauzal prin efectuarea antibiogramei. După recoltarea probelor pentru urocultură și eventual hemocultură poate fi început un *tratament antiinfecțios imediat*, înainte de așteptarea rezultatelor, administrîndu-se *antibiotice bactericide cu acțiune rapidă și spectru larg* care dau concentrații sanguine, renale și urinare crescute și au toxicitate potențial redusă (ampicilină 2—4 g/24 h, oral sau i.m.; Cefalosporine 1—3 g/24 h, oral sau i.m.; Gentamicină 3 mg/kg corp/zi, i.m., în două injecții pe zi; Colistină 2—3 milioane unități, i.m., în două injecții pe zi; Doxiciclină (Vibramicină) 100 mg/24 h, oral; Cotrimoxazol

Tabelul 3

Tratamentul pielonefritei acute la adulți

1. Internarea în spital; 2. Radiografie renală simplă; 3. Urocultură și hemocultură; 4. Determinarea ureei și creatininei serice; 5. Reechilibrare hidro-electrolitică; 6. Tratament antibiotic imediat cu aminoglicozide (Gentamicină sau Tobramicină 1,5 mg/kg corp) + Ampicilină 1 g (24 h i.v.).

↓

în caz de răspuns favorabil în 48 de ore

(= în 80% din cazuri)

1. Uroculturi de control pentru identificarea germenului și antibiogramă.
2. După o perioadă afebrilă de 48 de ore tratamentul va fi continuat pe cale orală cu:

trimetoprim 160mg + sulfametoxazol, 800 mg de 2 ori pe zi, sau cefalexină, 500 mg de 4 ori/zi, sau amoxicilină, 500 mg de 4 ori/zi sau acid nalidixic 4 g.

3. După o perioadă afebrilă de 48 h

↓

URMĂRIRE

prin uroculturi de control la 2 și 6 săptămîni

în caz de răspuns nefavorabil în 48 de ore

(= în 20% din cazuri)

1. Urografie i.v. pentru depistarea: obstrucție; calculi; necroză papilară.
2. Reevaluarea diagnosticului.
3. Repetarea hemoculturilor și uroculturilor.
4. Tratament în continuare.

Scanned with OKEN Scanner

(Biseptol) 2 g/24 h, oral, 2 tablete de două ori pe zi). Tratamentul va fi modificat și adaptat ulterior după datele antibiogramei. Uneori poate fi necesară asocierea de antibiotice, cum ar fi: Gentamicină + Ampicilină (sau Colistină) în infecții cu enterobacterii; Gentamicină + Cefalosporină în infecții cu *Klebsiella*; Ampicilină + Cotrimoxazol în infecții cu *Escherichia coli*; Vibramicină + Cotrimoxazol în infecții cu *Proteus* și *Piocianic*.

În cazurile mai puțin severe, tratamentul antiinfecțios poate fi efectuat numai cu chimioterapice, din care se pot folosi, pe lîngă Cotrimoxazol, norfloxacin (Barazan), pe cale orală, 800 mg/24 h; oflaxacin (Tarivid), oral, 400 mg/zi, acid nalidixic (Negram, Nevigramon), oral, 4 g/24 h; Nitrofurantoin (Furadantin), oral, 200 — 400 mg/24 h; sulfamide (Neoxazol, Gantrisin), oral, 2—4 g/24 h; acid pipemidic (Pirpram), oral, 3—4 g/24 h; acid oxolinic (Urotrat), oral, 1,5—2 g/24 h.

În formele severe de PNA, complicate cu septicemie sau în cazurile cu germeni foarte rezistenți, este indicată aplicarea de aminoglicozide în doze mari (Gentamicină sau Tobramicină, 3—5 mg/kg corp/zi; Amikacină, 15 mg/kg corp/zi) sau Ampicilină în perfuzie i.v., 4—10 g/24 h sau Penicilină în perfuzie, 10—20 milioane unități/24 h.

Durata tratamentului antiinfecțios de atac este, de regulă, de 10—14 zile, chiar dacă au dispărut semnele manifeste ale infecției. Dacă s-a aplicat un tratament parenteral în primele zile și răspunsul este favorabil se va administra în continuare tratamentul pe cale orală în doze corespunzătoare. Se recomandă un tratament antiinfecțios de consolidare, după sterilizarea urinilor, pe o durată de 3—4 săptămîni cu chimioterapice în doze mai reduse (Norfloxacin, 400 mg/zi; Cotrimoxazol, 1 g/zi; Acid nalidixic, 2 g/zi; Nitrofurantoin, 100 mg/zi). Uroculturile de control vor fi repetate la 7, 15 și 30 zile, iar apoi lunar, timp de 3—6 luni.

Tratamentul PNA gravidice pune probleme terapeutice mai dificile legate de modificările fiziologice ale sarcinii care influențează farmacokinetica majorității antibioticelor. Astfel, în cursul gravidității creșterea volumului plasmatic și a clearance-ului antibioticelor determină o scădere a concentrației serice și tisulare a antibioticelor, încît pentru obținerea unei concentrații utile terapeutic sînt necesare doze cu 30—50% mai mari decît în afara sarcinii. Pe de altă parte, alegerea antibioticelor trebuie să țină cont de riscurile materno-fetale, evitîndu-se drogurile toxice sau cu potențial teratogen.

Medicația recomandată poate fi clasificată astfel:

Medicamente utilizabile fără restricții: Penicilina și derivații săi (Ampicilina, Amoxicilina, Carbenicilina); Eritromicina; Cefalosporinele; Colimicina (Colistina).

Medicamente utilizabile cu anumite restricții: Cetrimoxazol (risc teratogen în trimestrul I și icter nuclear în trimestrul IV); Nitrofurantoin (risc teratogen în trimestrul I și anemie hemolitică în trimestrul

Scanned with OKEN Scanner

III); Acid nalidixic (interferează sinteza ADN-ului în trimestrul I); Gentamicină și Tobramicină (risc de ototoxicitate pentru făt).

Medicamente interzise: Streptomicină și Kanamicină (ototoxicitate fetală); Tetracicline (tulburări în dezvoltarea osoasă și dentară a copilului, hepatită medicamentoasă cu insuficiență hepatică la mamă); Cloramfenicol (aplazie medulară și sindrom Gray); Sulfamide (în perioada prenatală risc de icter nuclear).

Tratamentul PNA gravidice va fi aplicat inițial în doze de atac, timp de 10—14 zile, sub control cito-bacteriologic repetat al urinii. În caz de recidive, tratamentul va fi aplicat de mai multe ori pe parcursul evoluției sarcinii. Indiferent de gravitatea infecției pielonefritice este obligatorie *investigarea completă postpartum* (precizarea stării funcționale a rinichiului, urografie i.v., examen urogenital și control bacteriologic repetat).

În *PNA cu Candida albicans* se recomandă Amfotericina B 0,75—1 mg/kg corp/zi, în perfuzie i.v., în 1 000 ml ser fiziologic. Terapia trebuie să țină seama de nefrotoxicitatea crescută a drogului, controlîndu-se zilnic, pe toată durata terapiei, proteinuria și creatinina serica. Se mai poate utiliza miconazolul (Daktar) lent i.v. sau în perfuzie, în doze de 600—1 200 mg/zi, 10—12 zile.

Tratamentul factorilor favorizanți. În cazul PNA acute care nu răspunde favorabil la tratamentul aplicat sau recidivează vor trebui efectuate investigații pentru depistarea unor eventuali factori favorizanți, aplicîndu-se tratamentul medical sau chirurgical al acestora. Astfel, se vor trata energic inflamațiile locale urogenitale (uretrita, prostatita, vaginita, bartolinita), bolile generale (diabetul zaharat, guta, hipercalcemia) și se vor îndepărta chirurgical factorii obstructivi (litiaza, adenomul sau carcinomul prostatic, neoplasmul vezical, compresiunile căilor urinare, anomaliile rinichiului sau căilor urinare ș.a.).

7.2.2. Pielonefrita cronică

Pielonefrita cronică (PNC) reprezintă o nefropatie tubulo-interstițială cronică multifocală care apare drept consecință a unei infecții bacteriene cu afectare pielo-caliceală, asociată cu distrucția limitată a parenchimului renal și afectarea secundară a structurilor glomerulare și vasculare. În timp ce PNA poate fi mai bine delimitată clinico-biologic și morfopatologic de alte afecțiuni renale, diagnosticul pielonefritei cronice este mai greu de precizat deoarece leziuni histologice similare se mai găsesc și în alte NTI de cauze diverse.

Anumite *particularități* permit totuși diferențierea de alte nefropatii tubulo-interstițiale: prezența leziunilor de inflamație și fibroză interstițială asociate cu dilatație și atrofie tubulară, avînd o distribuție focală relativ caracteristică; afectarea inițială a țesutului interstițial și a sistemului pielo-caliceal (bazinet, calice), în timp ce celelalte struc-

Scanned with OKEN Scanner

turi renale (tubi, vase, glomeruli) sînt afectate doar ulterior, o dată cu progresiunea și agravarea bolii; asocierea obișnuită cu infecția tractului urinar, care nu este însă evidențiabilă în toate cazurile, lipsind în special în formele cu evoluție îndelungată; dificultatea încadrării nosologice este legată și de faptul că în numeroase cazuri pielonefrita cronică se supraadaugă sau poate complica anomalii preexistente ale tractului urinar (obstrucții, malformații, reflux vezico-ureteral) sau ale parenchimului renal (nefropatii vasculare, glomerulare sau alte forme de NTI); în lipsa unor factori favorizanți uropatici, PNC este rareori consecința unei pielonefrite acute.

Se deosebesc două forme de PNC, această separare avînd o importanță practică deosebită: *PNC primară (neobstructivă sau necomplicată)*, mai rar întîlnită; *PNC secundară (obstructivă, uropatică sau complicată)*, asociată cu obstrucția anatomică sau funcțională a căilor urinare.

Incidență. Deși în consultațiile de specialitate reprezintă una dintre cele mai frecvente nefropatii cronice, incidența reală nu poate fi evuluată cu precizie din cauza dificultăților diagnostice și criteriilor variate de evaluare folosite în practică. Frecvența relatată la autopsie este diferită după autori (0,6—33% din cazuri). Incidența variază și în raport cu sexul și vîrsta; sexul feminin este mai frecvent afectat; boala se întîlnește de trei ori mai des la copil și de două ori la adult, în timp ce la vîrstnici sexul masculin este mai frecvent afectat.

Mrofopatologie. Examenul *macroscopic* poate arăta modificări caracterizate prin *cicatrici renale distribuite focal*, de mărime variabilă, cu suprafață ușor deprimată, retracțiile cicatriciale fiind asociate cu *deformări pielo-caliceale* subjacente și calice dilatate, turtite sau deformate. De obicei, rinichii sînt micșorați de volum în mod asimetric sau chiar unilateral. Mucoasa bazinetului și calicelor poate fi îngroșată sau granulară. Aspectul *microscopic* este caracterizat prin leziuni interstițiale distribuite în focare, zonele mai vechi de infecție alternînd cu zone relativ normale. Leziunile interstițiale sînt de tipul unei inflamații cronice sclerogene, infiltratul celular interstițial fiind alcătuit din monocite, limfocite și plasmocite. Infiltratul interstițial scade în intensitate o dată cu organizarea sclero-hialină a focarelor inflamatorii (fig. 47). Pe alocuri se pot întîlni foliculi limfoizi (fig. 48). Prezența de infiltrate granulocitare sugerează o inflamație acută reziduală sau recidivantă, ca și caracterul progresiv al bolii (PNC „activă"). Mai ales în vecinătatea unor abcese vechi apar cicatrici interstițiale fibroase. În interstițiu pot apare și precipitate de proteină Tamm-Horsfall drept urmare a efracției conținutului tubilor în interstițiu unde declanșează efecte toxice sau imunologice. Tubii prezintă diferite grade de atrofie, mai ales în jurul focarelor de fibroză, prezentînd un epiteliu hipercrom, aplatizat, cu pierderea marginii „în perie" și îngroșarea membranei bazale tubulare, care este PAS-pozitivă. Atrofia tubilor se accentuează progresiv,

Scanned with OKEN Scanner

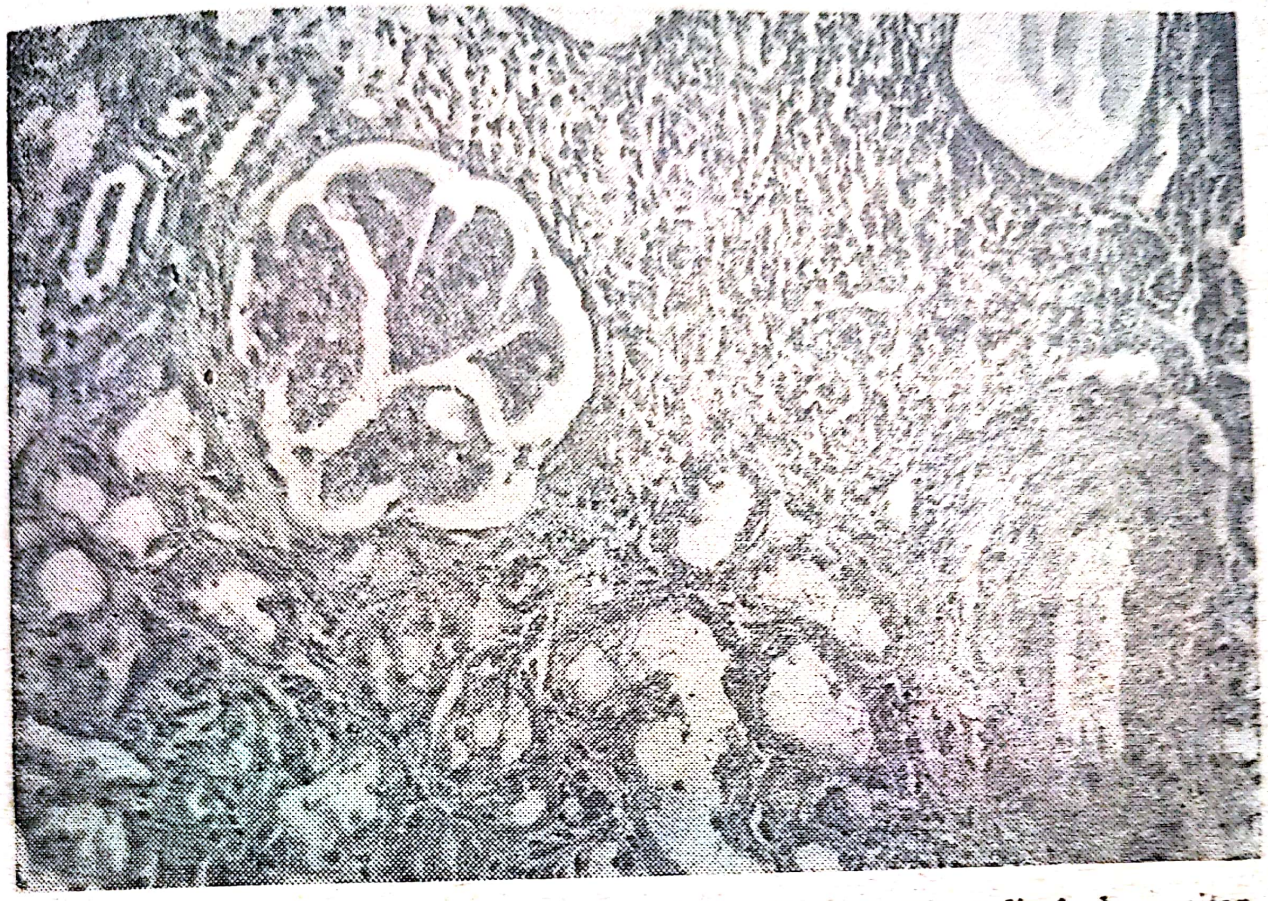


Fig. 47 — Focare de inflamație cronică sclerogenă cu infiltrat limfoplasmocitar și monocitar: atrofii ale tubilor și hialinoza vaselor

Fig. 48 — Foliculi limfoizi tipici în interstițiul renal

Scanned with OKEN Scanner

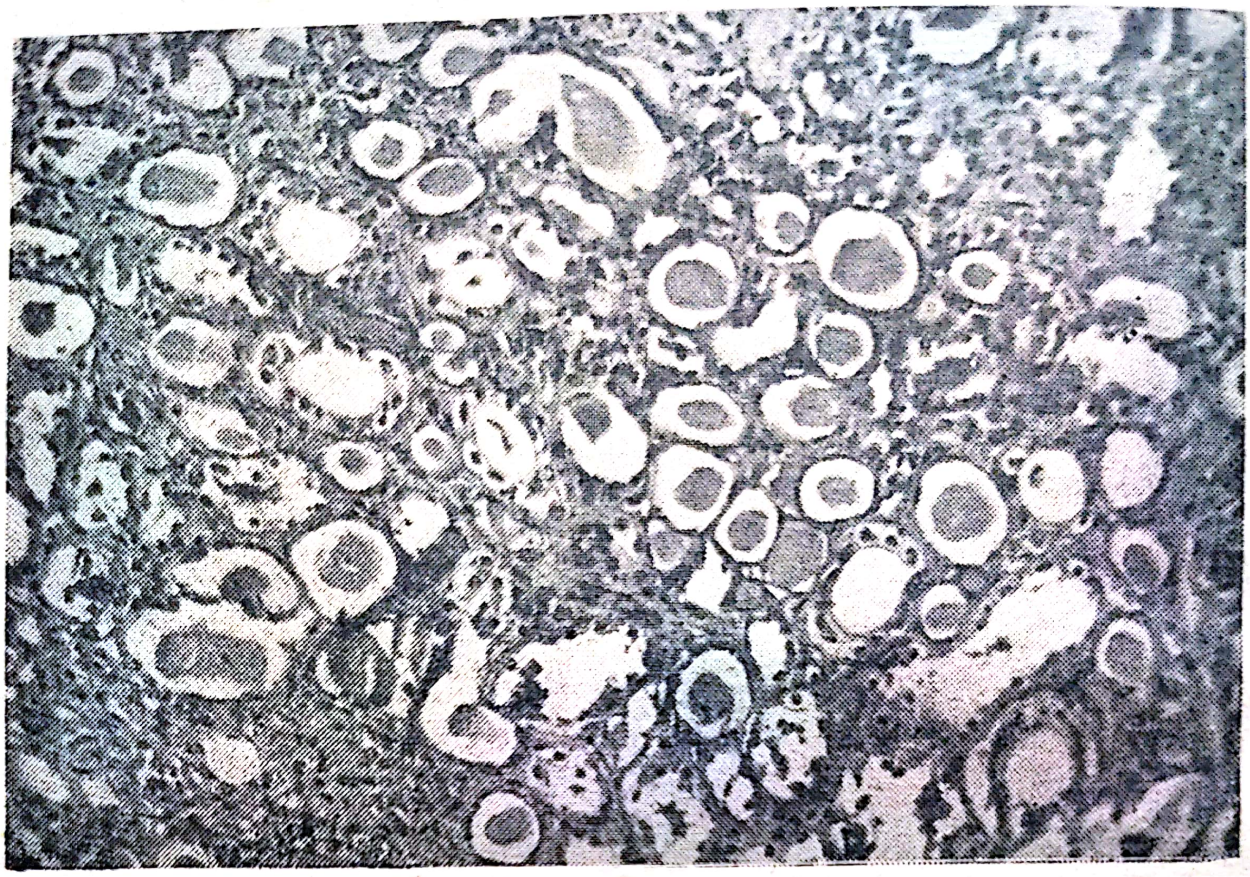


Fig. 49 — Cilindri hialini endotubulari (aspect pseudotiroidian)

ajungînd pînă la colabare sau dispariție completă, fapt care conferă acestor zone impresia falsă de creștere a țesutului conjunctiv interstițial. Alți tubi apar dilatați și hipertrofiați compensator, dilatarea fiind determinată de fibrozele cicatriciale și stenozante situate peritubular. În lumenul tubilor se găsesc frecvent cilindri hialini PAS-pozitivi sugerînd imaginea unor foliculi coloidali tiroidieni (PNC „pseudotiroidiană") (fig. 49). Prezența în lumen de cilindri leucocitari cu globule de puroi este sugestivă pentru PNC bacteriană „activă". Bazinetul și calicele prezintă leziuni inflamatorii de tip cronic, cu infiltrația limfoidă a țesutului conjunctiv subendotelial, uneori fiind prezente neutrofile, eozinofile și celule gigante.

Glomerulii pot fi complet normali sau pot prezenta diverse tipuri de leziuni, în raport cu stadiul de evoluție al bolii. Un aspect relativ caracteristic îl reprezintă fibroza concentrică și proliferarea fibroblastică periglomerulară (fig. 50). În unii glomeruli capsula și ansele capilare periferice pot fi sediul unei fibroze intracapsulare, al unor reacții inflamatorii sau necroze de anse capilare cu caracter acut sau cronic, care dau aspectul de *glomerulită invazivă*, aspect constatat mai frecvent în PNC activă. Uneori apar diverse alte tipuri de modificări glomerulare: proliferativ-exudative, hialinizări segmentare, focale sau complete, incluzînd uneori și capsula glomerulară și realizînd un aspect asemănător semilunelor epiteliale fibrozate. În unele zone se remarcă atrofia parțială sau totală a ghemului capilar glomerular.

Scanned with OKEN Scanner

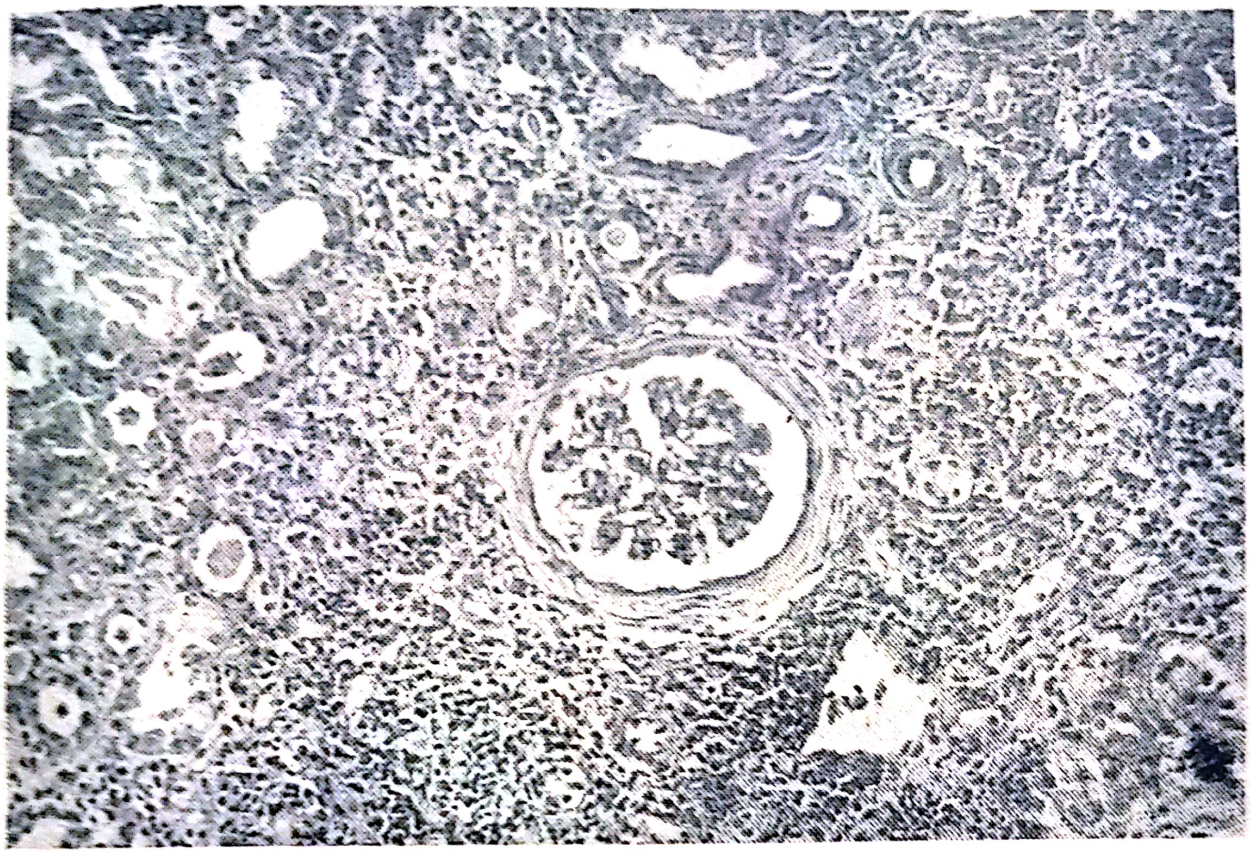


Fig. 50 — Fibroză periglomerulară cu infiltrat inflamator cronic interstițial periglomerular și peritubular; atrofia tubilor

În *imunofluorescență* se găsesc rareori modificări imunohistologice la nivelul glomerulilor, cu depuneri de IgM de-a lungul membranei bazale a capilarelor glomerulare. La nivelul cilindrilor tubulari PAS-pozitivi și în zonele cu aspect pseudotiroidian se evidențiază depozite de IgA și, mai rar, de IgM. În extravazatele interstițiale PAS-pozitive se evidențiază în toate cazurile proteină Tamm-Horsfall și în rare cazuri IgG. Modificările vasculare apar la nivelul arterelor interlobulare și arteriolelor și se caracterizează prin îngroșări hialine discrete ale intimei mergînd pînă la hiperplazii marcate (endarterită proliferativă) (fig. 51). Vasele lobare, ca și ramurile mai mici, prezintă în grosimea peretelui infiltrate limfo-plasmocitare, cu îngroșarea peretelui și inconstant tromboze. Leziunile vasculare sînt considerate ca fiind efectul infecției bacteriene și ischemiei. În *microscopia electronică* apar aspecte superpozabile cu cele observate în microscopia optică. Se găsesc infiltrate limfocitare periglomerulare, cu atrofia tubilor din vecinătate. Ansele capilare glomerulare apar colabate, cu intumescența celulelor endoteliale, îngroșarea membranelor bazale capilare și depozite electronodense, subendoteliale sau mezangiale.

Forme histologice particulare de pielonefrită cronică

PNC xantomatoasă sau xantogranulomatoasă este o formă de PNC în care interstițiul este populat cu numeroase plaje de histio-

Scanned with OKEN Scanner

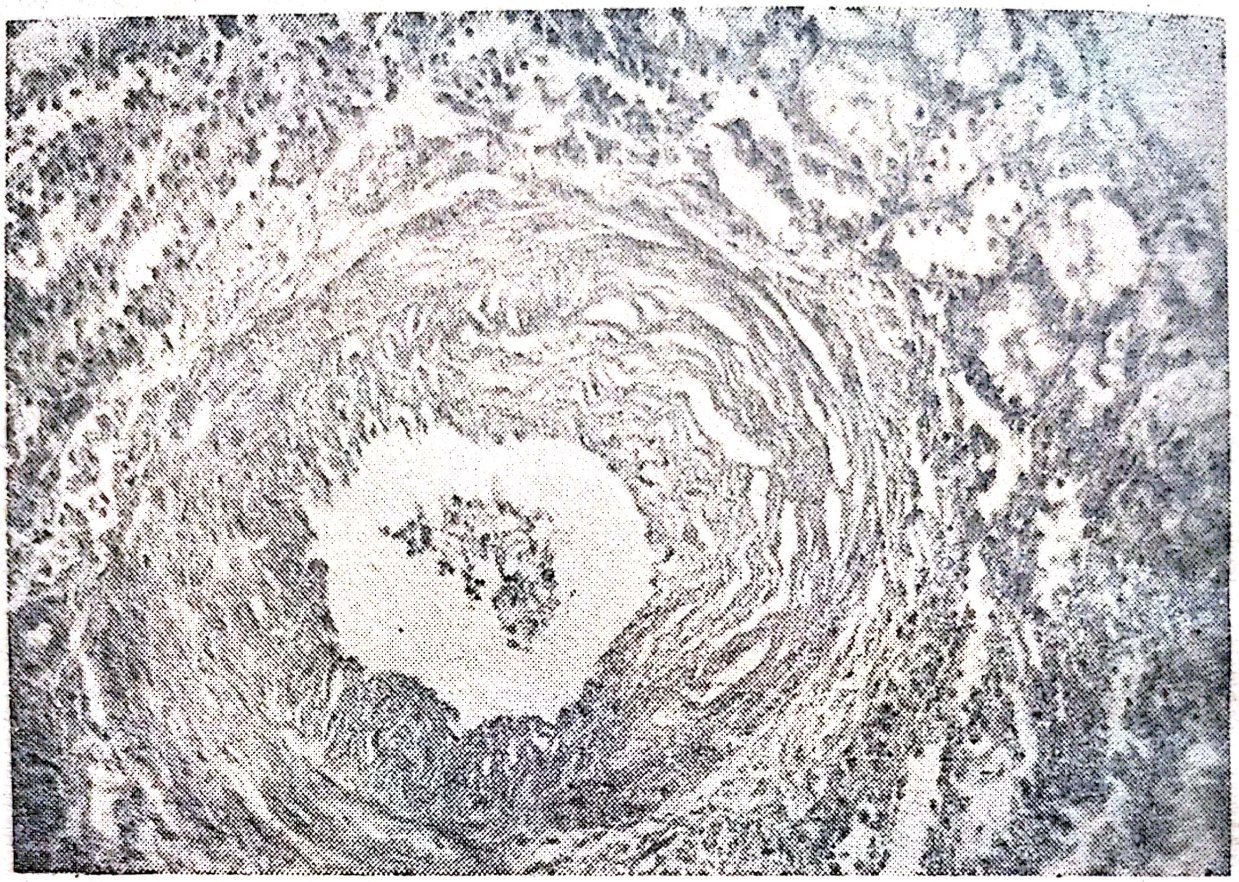


Fig. 51 — Hipertrofie marcată a intimei (endarterită proliferativă)

macrofage încărcate cu lipide (celule spumoase) și focare intense de liponecroză. Celulele spumoase sînt probabil în strînsă legătură cu focarele de inflamație rezolutivă sau cu procesele de dezintegrare a infiltratului inflamator (fig. 52). Inconstant apar celule gigante multinucleate (fig. 53). PNC xantomatoasă se întîlnește mai ales în infecții stafilococice, infecții cronice cu *Escherichia coli* sau *Proteus* și în litiaza coraliformă infectată.

PNC emfizematoasă prezintă numeroase spații lacunare în interstițiu (bule de gaz) și apare în nefropatia diabetică sau în infecții cu germeni aerobi.

PNC cu celule mari se caracterizează prin distrugeri tubulare severe, cu plaje interstițiale de celule mari histiocitare, cu citoplasma eozinofilă *(histiocite Hansemann)* și infiltrate limfoplasmocitare. Prezența celulelor histiocitare sugerează asemănarea cu malakoplakia renală.

Tabloul clinic al pielonefritei cronice este deseori necaracteristic mai ales în ceea ce privește semnele renale care pot trece uneori neobservate datorită latenței simptomatologiei clinice și evoluției lente a bolii. În stabilirea diagnosticului este importantă o anamneză detaliată și dirijată care poate oferi deseori indicații de orientare diagnostică, cum sînt: semne de infecție urinară în antecedente; dureri lombare înso-

Scanned with OKEN Scanner

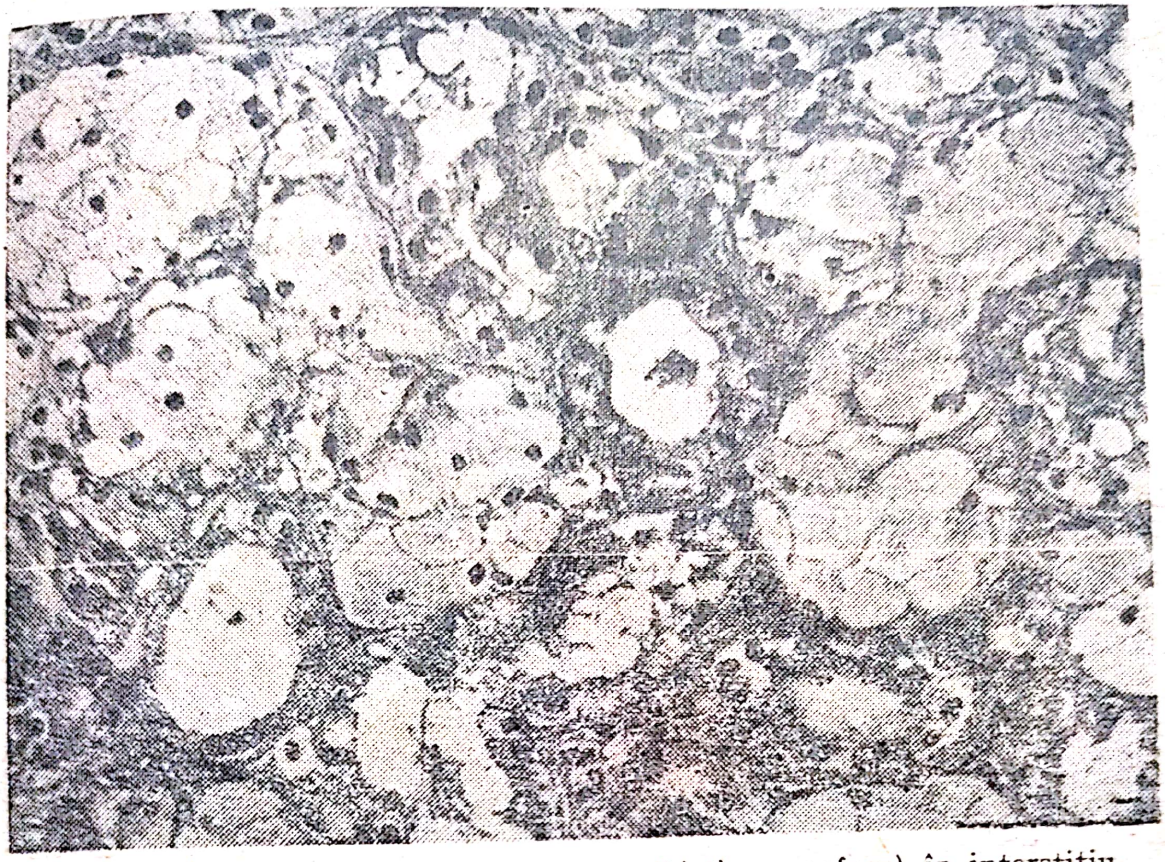


Fig. 52 — Plaje de celule spumoase (histiomacrofage) în interstițiu

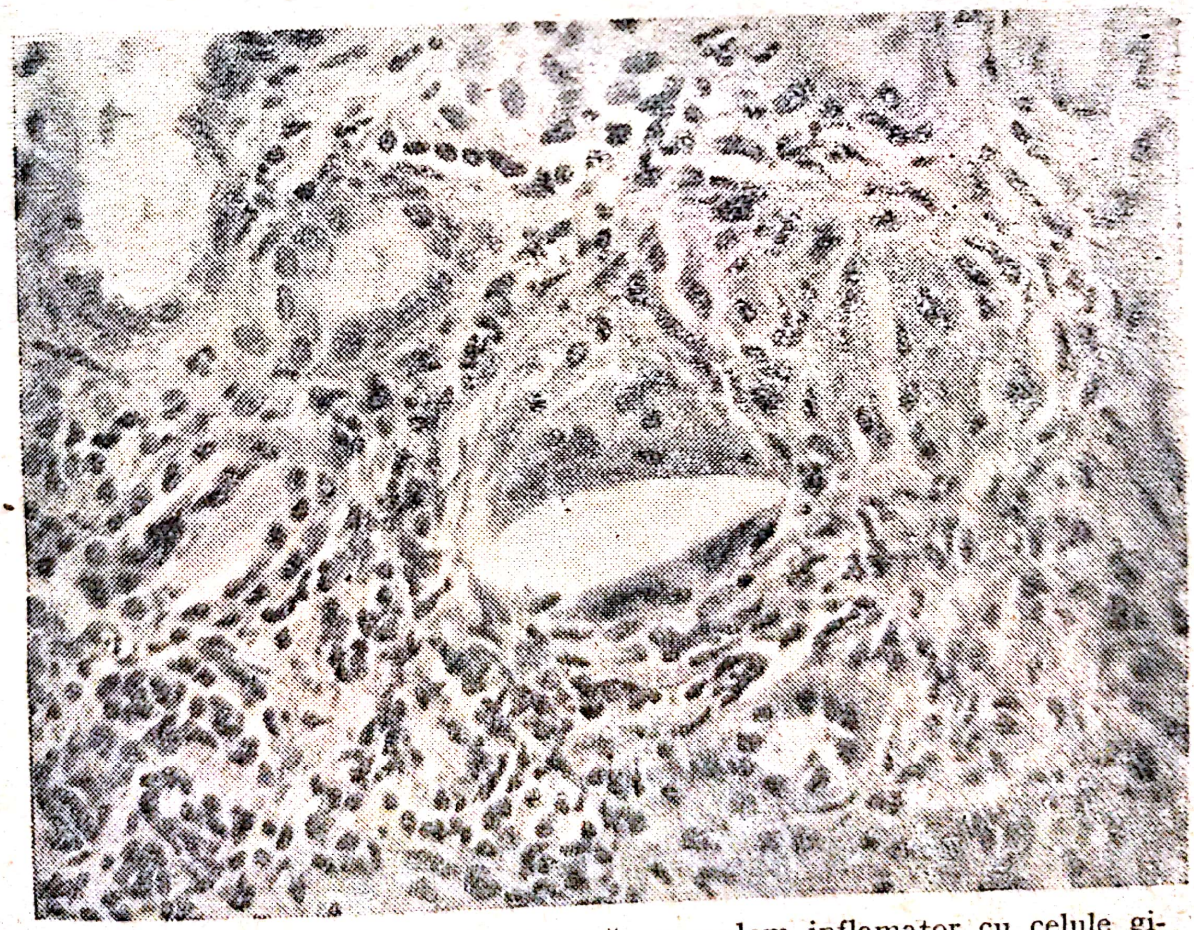


Fig. 53 — Pielonefrită xantomatoasă: granulom inflamator cu celule gigante de corp străin

Scanned with OKEN Scanner

ţite sau nu de febră ori piurie; pielonefrită acută confirmată în antecedente; antecedente de litiază urinară; cateterisme vezicale sau ureterale; sarcini complicate cu infecţie urinară; intervenţii chirurgicale pe rinichi sau căi urinare; semne de reflux vezico-ureteral în copilărie.

Există însă unele cazuri în care istoricul este negativ sau nespecific. *Prima manifestare* a bolii, care constituie frecvent motivul de consultaţie medicală, poate fi variată: exacerbarea acută a unei infecţii pielonefritice; stare subfebrilă persistentă; colică renală; dureri abdominale difuze sau în flancuri; simptome de infecţie a tractului urinar inferior; prezenţa unor semne de insuficienţă renală cronică, în special poliuria şi nicturia şi, mai rar, semnele de deshidratare extracelulară prin pierdere de sare sau semnele de acidoză tubulară renală; hipertensiunea arterială fără istoric de boală vasculară sau altă afecţiune renală.

Manifestările generale în pielonefrita cronică pot apare deseori pe primul plan, dominînd semnele de atingere renală, cum sînt: scăderea în greutate; astenia; anemia; cefaleea; dispneea; puseele febrile sau subfebrile; tulburările digestive dispeptice (inapetenţă, meteorism postprandial, constipaţie sau diaree).

Manifestările renale în pielonefrita cronică sînt reprezentate de: dureri lombare uni- sau bilaterale cu sensibilitate la palpare sau percuţie (dacă durerea lombară apare în timpul micţiunii poate atrage atenţia asupra existenţei unui reflux vezico-ureteral, în special la copii); rinichii pot fi măriţi de volum şi sensibili, mai ales în dreapta şi semne urinare diverse (nicturie, poliurie). Aceste semne sînt inconstante, dar pot apare precoce, traducînd deficitul capacităţii de concentraţie urinară; polachiurie şi disurie; modificări de aspect a urinii: urina poate fi clară, decolorată (în caz de poliurie prin insuficienţă renală), mai rar tulbure sau piurică şi uneori hematurică; mirosul urinii poate fi modificat (amoniacal sau de fructe în infecţiile cu *Pseudomonas aeruginosa*); edemele nu fac parte din fabloul clinic al pielonefritei cronice, apariţia lor fiind legată de o hipertensiune arterială severă, asociată cu insuficienţă cardiacă sau de o glomerulopatie care poate complica pielonefrita cronică, mai ales cu leziuni de sclerohialinoză focală; în cazurile avansate de PNC se pot constata diverse semne clinice legate de insuficienţa renală cronică. Sînt relativ mai frecvente decît în alte nefropatii leziunile osoase caracteristice insuficienţei renale datorită duratei prelungite a evoluţiei bolii, precum şi asocierii cu acidoza care apare frecvent şi este uneori severă.

Hipertensiunea arterială (HTA) este frecvent asociată PNC, dar este variabilă în funcţie de stadiul evolutiv, forma anatomoclinică a bolii, sexul şi vîrsta bolnavilor. În PNC recente valorile tensionale sînt deseori în limite normale, iar incidenţa HTA poate fi considerată aproape egală cu a restului populaţiei. Dimpotrivă, HTA apare frecvent în stadiile avansate (25—70%), iar la bolnavii în stadiul de insuficienţă renală terminală poate fi constatată la majoritatea cazurilor (peste

Scanned with OKEN Scanner

90%). În funcție de forma anatomo-clinică, la bolnavi cu funcția renală păstrată, HTA pare să fie mai frecventă (28%) în PNC bilaterală neobstructivă, în timp ce în PNC unilaterală este mai rară (12%). Trebuie menționat însă că în formele particulare de PNC atrofică unilaterală asociată cu deformări cicatriciale importante, frecvența HTA poate ajunge pînă la 50% din cazuri. În aceste forme precizarea diagnosticului de PNC atrofică unilaterală are importanță practică, deoarece HTA poate dispare după nefrectomie. În funcție de sex și vîrstă, HTA pielonefritică este mai frecventă la femei, mai ales după 40 de ani, și la copii cu PNC, în caz de asociere cu reflux vezico-ureteral. Aspectul clinic al HTA din cursul PNC nu are caractere particulare, în afară de faptul că se întîlnesc relativ mai frecvent forme severe sau maligne de hipertensiune decît în alte nefropatii.

Patogeneza HTA pielonefritice este controversată. Este însă sigur că PNC poate duce ea însăși la apariția HTA, deși cele două afecțiuni pot fi coincidente, fără o legătură cauzală, dată fiind frecvența lor crescută în practică. Pe de altă parte, PNC poate complica o HTA preexistentă de altă natură (renală, endocrină, nervoasă etc.) deoarece nefroangioscleroza crește vulnerabilitatea rinichilor la infecții. Mecanismul de producere al HTA datorată PNC este variabil. Principalul mecanism poate să fie legat de afectarea vaselor renale. În PNC apar leziuni endarteritice, care duc la tulburarea hemodinamicii renale și la stimularea aparatului juxtaglomerular. În favoarea mecanismului de tip Goldblatt „intrarenal" pledează hiperplazia aparatului juxtaglomerular frecvent constatată morfopatologic și dozarea reninei plasmatice care arată uneori valori crescute. Ischemia renală poate fi legată și de compresiunea vasculară prin infiltratul inflamator interstițial. În acest sens pledează faptul că uneori HTA cedează după tratamentul antiinfecțios al pielonefritei. În patogeneza HTA ar mai putea fi implicată intervenția unui deficit al factorilor hipotensori, leziunile endarteritice fiind localizate la nivelul medularei renale, locul de producere al prostaglandinei E_2 (PGE_2). Dacă HTA survine precoce în evoluția PNC, ar putea fi implicat și un factor genetic hipertensiv, cele două afecțiuni fiind concomitente. Dimpotrivă, în stadiul avansat al PNC, patogeneza HTA este deseori legată de IRC, mecanismul principal fiind expansiunea volumului circulator plasmatic prin retenție hidrosalină.

Examenele sanguine nu oferă indicații caracteristice. *Anemia* este frecventă, uneori chiar în stadiile precoce, înainte de instalarea insuficienței renale. *Leucocitoza* poate fi uneori crescută, mai ales în puseele de acutizare ale PNC. *VSH* poate fi uneori crescută. *Electroforeza* proteinelor serice poate arăta o creștere a gama-globulinelor, mai ales în formele cu reacție imunitară importantă. *Ureea și creatinina serică* rămîn mult timp în limite normale, chiar în cazul în care se decelează semne de deficit funcțional tubular, cum ar fi scăderea capacității de concentrație sau deficitul acidifierii urinare. Rareori se găsesc în PNC

Scanned with OKEN Scanner

tulburări hidro-electrolitice, dar acestea trebuie cercetate totuși în practică evidențiindu-se hiponatriemie (sindrom de pierdere de sare) sau hiperkaliemie.

Examenele urinare. Diureza poate fi normală sau crescută. În unele cazuri există *poliurie* marcată, produsă prin alterări tubulare sugerînd chiar un diabet insipid nefrogenic. *Proteinuria* în PNC este, în general, redusă fiind sub 1,5—2 g/24 h. Proteinuria intensă asociată cu sindrom nefrotic se întîlnește doar excepțional, traducînd atunci o glomeruloscleroză segmentară sau focală secundară PNC. Studiul calitativ al proteinuriei arată un caracter de tip tubular în majoritatea cazurilor și rareori un caracter mixt, glomerulo-tubular. *Sedimentul urinar* arată drept modificare caracteristică prezența *leucocituriei*. Intensitatea leucociturie este însă variabilă, fiind mai crescută în puseele de acutizare. Leucocituria poate lipsi în unele cazuri, chiar în puseele evolutive cu bacteriurie semnificativă. Prezența *cilindrilor leucocitari* reprezintă unul din semnele importante, care indică inflamația țesutului interstițial renal și care însoțește frecvent bacteriuria de origine renală. Evidențierea cilindrilor leucocitari necesită însă colorații speciale (colorația pentru peroxidaze Sato-Soji-Kay). Prezența celulelor Sterhneimer-Malbin nu mai este considerată semnificativă diagnostic. *Hematuria* lipsește, de obicei, sau este redusă. Prezența unei hematurii importante atrage atenția asupra unor complicații (litiază, necroză papilară, tumoră sau HTA malignă). *Enzimele urinare* pot fi crescute (beta-glicuronidaza, lactic-dehidrogenaza, fosfataza, catalaza, leucinaminopeptidaza, lizozimul), dar valoarea lor practică în diagnosticul PNC este limitată. *Examenul bacteriologic* este esențial pentru diagnostic și tratament. Urocultura permite identificarea germenului patogen, determinarea sa cantitativă și stabilirea sensibilității sau rezistenței la antibioterapie. Dată fiind evoluția îndelungată a bolii, bacteriuria poate fi inconstantă sau intermitentă. Lipsește rareori dacă este cercetată în mod repetat. Bacteriuria este considerată drept *semnificativă* cînd numărul germenilor depășește 100 000/ml urină, la două uroculturi succesive, germenul izolat fiind din același grup și aceeași specie. În cursul evoluției PNC, diverși factori pot face ca bacteriuria cantitativă să fie sub 100 000 germeni/ml: hiperhidratarea, *p*H-ul urinar acid, administrarea prealabilă de antibiotice, infecțiile active cu germeni gram-negativi, infecții fungice ș.a. În aceste cazuri se impune repetarea examenului bacteriologic. Urocultura poate indica prezența a doi sau mai mulți germeni potențial patogeni, dar infecțiile polimicrobiene sînt în realitate foarte rare, fiind mai probabilă contaminarea uroculturii.

Explorarea funcțională renală. Tulburarea caracteristică a funcției renale la bolnavii cu PNC este *deficitul capacității de concentrație urinară maximală* traducînd atingerea predominantă tubulo-interstițială. Osmolalitatea urinară maximă nu depășește, în mod obișnuit, 500—

Scanned with OKEN Scanner

600 mosm/kg, iar densitatea este sub 1 025, valorile putînd fi scăzute pînă la hipo- sau izostenurie. În cazurile cu leziuni tubulo-interstiţiale deosebit de severe densitatea urinară maximă ajunge doar la 1 005—1 007, caracterizînd aşa-numita subizostenurie. Pierderea capacităţii de concentrare se explică prin particularităţile histopatologice ale PNC, caracterizată prin leziuni medulare cu fibroză interstiţială peritubulară şi leziuni ale tubilor colectori. Aceste leziuni împiedică realizarea gradientului cortico-medular de concentraţie osmolară. Mai pot interveni, în plus, diureza osmotică la nivelul nefronilor restanţi şi scăderea concentraţiei ureei la nivelul papilelor renale, factor care contribuie la diminuarea concentraţiei în interstiţiul medular.

Deficitul funcţional glomerular este mai redus decît cel tubular, *filtraţia glomerulară* menţinîndu-se mult timp în limite normale sau aproape normale. În cursul evoluţiei progresive a PNC filtraţia glomerulară diminuă însă progresiv atît datorită leziunilor glomerulare asociate, cît şi prin reducerea numărului de nefroni funcţionali. Determinarea filtraţiei glomerulare, apreciată prin valorile concentraţiei serice a ureei şi creatininei, ca şi prin valorile clearance-ului cu creatinină, este caracterizată în PNC printr-o evoluţie foarte lentă. Chiar în stadii avansate rata de creştere a retenţiei azotate este mică, iar stadiul avansat al insuficienţei renale cronice pielonefritice este mai bine tolerat decît stadiul corespunzător al unei insuficienţe renale cronice datorat unei nefropatii glomerulare.

Fluxul plasmatic renal (FPR) este, de obicei, scăzut în mod precoce, ca şi capacitatea de concentraţie urinară. Deoarece scăderea FPR este mai importantă decît diminuarea filtraţiei glomerulare, *fracţia de filtrare* (FF) este scăzută. Capacitatea renală de reglare a *echilibrului acido-bazic* este, de regulă, scăzută la bolnavii cu PNC. Deficitul poate surveni relativ precoce în raport cu deficitul funcţiei renale. Spre deosebire de nefropatiile glomerulare ajunse în stadiul avansat, în cursul PNC deficitul reglării acido-bazice se caracterizează prin faptul că alterarea cea mai severă intersesează excreţia acidităţii titrabile, în timp ce excreţia amoniacului este mai puţin afectată, iar *p*H-ul urinar nu scade, de obicei, sub 6,5. În stadiile avansate ale PNC se pot constata diverse *tipuri de acidoză*: de tip tubular renal (cu scăderea acidităţii titrabile) sau de tip uremic, în cazul deficitului global al funcţiei renale (asociată cu eliminarea insuficientă a amoniacului). Acidoza tubulară renală antrenează o pierdere anormală de bicarbonaţi în urină avînd drept consecinţă diminuarea bicarbonaţilor plasmatici, asociată cu creşterea clorului (acidoză de tip hipercloremic).

Disfuncţia tubulară renală se poate traduce şi prin tendinţa de pierdere de sodiu şi hiperkaliemie şi prin alte semne de alterare a reabsorbţiei tubulare (glicozurie, hiperaminoaciduric, pierdere de fosfaţi şi potasiu).

Scanned with OKEN Scanner

Explorarea radiologică. Examenul radiologic este esențial pentru diagnosticul PNC avînd drept obiectiv evidențierea unor anomalii ale căilor excretorii (obstacole diverse sau malformații congenitale), refluxului vezico-ureteral și modificărilor parenchimului renal. Investigația este necesară chiar în prezența insuficienței renale, prin adaptarea corespunzătoare a tehnicii și metodelor examenului radiologic (utilizarea unor doze crescute de substanțe de contrast, administrarea acestora în perfuzie sau efectuarea de tomografii).

Examenul radiologic va începe cu efectuarea unei *radiografii renale simple (pe gol)* care poate aduce informații asupra topografiei, volumului și conturului rinichilor și poate evidenția prezența de calculi radioopaci. Date mai importante sînt însă furnizate de *urografia i.v.*, care permite în plus precizarea defectelor structurale ale parenchimului renal, bazinetului, ureterelor și calicelor, prezenței și importanței refluxului vezico-ureteral și permite evidențierea calculilor radiotransparenți.

Semnele radiologice principale sînt: *Asimetria morfo-funcțională renală* este variabilă cu stadiul evolutiv al PNC. Volumul rinichilor este micșorat, de regulă, inegal, uneori pînă la atrofie renală unilaterală (PNC atrofică unilaterală, sau „rinichi mic pielonefritic"). În mod obișnuit se constată micșorarea unuia din rinichi cu 3—4 cm pe diametrul longitudinal și cu 2—3 cm pe diametrul transversal. Asimetria morfologică se însoțește de semne de inegalitate funcțională, cum este excreția mai slabă a substanței de contrast și mai tardivă de partea rinichiului predominant afectat. *Conturul rinichiului neregulat* cu aspect boselat pe marginea externă a rinichiului, anomalie explicată de fibroza cicatricială cu retracția anumitor zone, alternînd cu hipertrofii focale și formarea de zone nodulare. *Îngustarea corticalei* care, în cursul evoluției progresive, poate scădea la 1—1,5 cm grosime. Acest semn radiologic ar corespunde pe plan clinic instalării insuficienței renale. *Modificările pielo-caliceale* sînt variabile. În stadiile incipiente ale PNC se pot găsi semne de *distonie pielo-caliceală.* Cavitățile excretorii pot apărea neomogen opacifiate, cu aspect marmorat. Inițial apar mai ales modificări de *tip hiperton* care se explică prin edemul inflamator și alterările epiteliului urotelial (hiperplazii, leucoplazii, hemoragii, microulcerații). În stadiile mai avansate, paralel cu distrucțiile parenchimatoase, apar mai ales modificări caliceale de *tip hipoton*, mergînd pînă la *atonie*, datorate alterărilor toxice ale musculaturii pielo-caliceale. Calicele sînt deformate, concavitatea lor dispare, ele apărînd urografic aplatizate sau în formă de „ciupercă", „măciucă", „farfurie" etc. Tijele caliceale sînt deseori efilate, mai ales datorită edemului inflamator cronic.

În stadiile avansate, calicele sînt grosolan deformate. În plus, se găsesc modificări cicatriciale ale parenchimului renal și atonie, stricturi sau dilatații ureterale. *Alte modificări radiologice* pot fi datorate unor complicații: necroza papilară, nefrocalcinoza etc.

Scanned with OKEN Scanner

Pielografia ascendentă are indicații strict limitate implicînd riscuri septice majore și agravarea evoluției.

Cistografia retrogradă cu opacifierea vezicii prin sondă vezicală sau prin puncție suprapubiană poate fi indicată pentru precizarea diagnosticului de reflux vezico-ureteral.

Arteriografia renală poate arăta îngustarea calibrului arteriolelor, neregularitatea, obliterarea și ectazia lumenului arterelor segmentare și principale.

Alte explorări paraclinice. Nefrograma izotopică poate oferi informații asupra fazei de eliminare, secreției tubulare și irigației renale, permițînd și explorarea funcțională renală separată. *Scintigrafia renală* poate preciza mărimea rinichilor și eventuala excludere funcțională a unor zone de parenchim renal. *Ecotomografia renală* este deosebit de utilă pentru suplinirea urografiei i.v. în caz de intoleranță la iod, precum și pentru decelarea unei obstrucții urinare la bolnavii cu insuficiență renală. Ecotomografia poate da precizări importante în cazul rinichiului mut urografic. *Cistoscopia* este rareori indicată (infecții recidivante, rezidiu vezical evidențiat urografic, hematurie importantă, diverse leziuni vezicale și/sau ureterale). *Tomografia computerizată* poate aduce informații suplimentare asupra rinichilor și anomaliilor parenchimului renal. *Puncția bioptică renală* este rareori indicată deoarece distribuția focală a leziunilor pielonefritice face ca rezultatele să fie deseori neconcludente. În plus, diagnosticul diferențial cu alte NTI cronice abacteriene este foarte dificil.

Diagnosticul pozitiv al PNC este dificil deoarece semnele clinice, biologice sau funcționale, în mod izolat nu reprezintă criterii de certitudine. Diagnosticul de PNC poate fi suspectat în cazul în care există *semne de infecție bacteriană a tractului urinar*, cu o *durată de peste 3 luni*, care sînt *asociate cu semne de afectare a parenchimului renal*. Fiind vorba despre o afecțiune cu o evoluție îndelungată și neregulată pledează pentru diagnosticul de PNC atît semnele de infecție urinară constatată în prezent, cît și datele care indică infecții urinare repetate, în trecut. Persistența infecției urinare poate fi indicată de unul din următoarele criterii: bacteriuria semnificativă; leucocituria sau piuria; evidențierea cilindrilor leucocitari. Criteriul cu cea mai mare valoare diagnostică este bacteriuria cantitativă, deoarece leucocituria și piuria pot lipsi în 30—50% din cazuri. De importanță esențială pentru diagnosticul PNC este evidențierea semnelor de afectare a parenchimului renal și diferențierea infecției urinare a căilor urinare inferioare (uretră, vezică, prostată) de infecția căilor urinare superioare și rinichiului.

Diagnosticul de localizare a infecției tractului urinar are o mare importanță în precizarea atitudinii terapeutice. Dificultatea localizării. este legată în primul rînd de lipsa unor semne clinico-biologice sigure Singurele procedee care pot da rezultate certe sînt *metodele directe*, care

Scanned with OKEN Scanner

implică însă tehnici invazive, care nu pot fi utilizate în practică. Aceste metode sînt: evidențierea prezenței germenilor cauzali în parenchimul renal prin biopsie, fie în mod direct, fie prin însămînțări făcute din fragmentul recoltat; demonstrarea prezenței antigenelor bacteriene în țesutul renal cu antiseruri imunofluorescente; determinarea cantitativă a germenilor urinari în probe recoltate direct din bazinetul renal prin cateterism ureteral; determinarea bacteriuriei cantitative la nivelul vezicii prin cateterism vezical după spălarea vezicii (metoda Fairley); recoltarea directă din uretere prin cateterizare care implică însă un risc crescut de infecție. Deseori singurele simptome clinice pe care le prezintă bolnavul sînt de afectare „vezicală" (disurie, polachiurie, jenă suprapubiană), lipsind orice indicii de afectare „renală". S-a dovedit însă că infecția parenchimului renal poate fi prezentă chiar în astfel de cazuri, la 30—50% din femeile cu simptome „vezicale".

1. *Semne clinice* care pot fi luate în considerare în favoarea afectării renale: istoricul bolii; exacerbările acute repetate ale infecției urinare; febra, indicator valoros de extindere superioară a infecției vezicale; durerile lombare, absente în mod obișnuit cînd infecția este localizată la nivelul tractului urinar inferior.

2. *Semne biologice* care ar putea pleda pentru afectarea renală; asocierea semnelor de infecție urinară cu următoarele anomalii: proteinuria semnificativă; cilindrii leucocitari; cilindrii bacterieni; enzimuria (mai ales izoenzima 5 a lacticodehidrogenazei urinare = LDH-5); creșterea excreției beta-2-microglobulinei; fixarea de Galiu 67 (Ga^{67}) în stadiile acute ale bolii la nivelul parenchimului renal; creșterea semnificativă a titrului anticorpilor serici față de antigenul somatic 0 al bacililor gram-negativi identificați în urocultură, la 50—70% din bolnavii cu infecții parenchimatoase; creșterea anticorpilor serici și urinari împotriva proteinei Tamm-Horsfall; evidențierea prin imunofluorescență de bacterii urinare acoperite de anticorpi (imunoglobuline), unul dintre indicatorii ce pot fi mai fideli.

3. *Explorarea capacității funcționale a rinichiului* are o valoare importantă în diagnosticul localizării infecției urinare: *deficitul capacității de concentrație urinară maximală* prezent la pacienții cu infecția parenchimului renal și, de regulă, absent la cei cu infecție urinară inferioară; *semnele de deficit funcțional tubular*: scăderea capacității de reglare acido-bazică, scăderea filtrației glomerulare și clearance-ului cu PAH, creșterea substanțelor azotate în sînge (ureea, creatinina).

4. *Examenele radiologice* (mai ales urografia) pot oferi informații legate de localizarea superioară a infecției urinare în cazul evidentierii unor anomalii anatomice ale calicelor renale și parenchimului renal. Aceste modificări sînt însă tardive și practic apar în pielonefritele secundare sau complicate, fiind rar întîlnite în formele primare.

Scanned with OKEN Scanner

5. *Biopsia renală* ar putea aduce informații prețioase, dar trebuie ținut seama de contraindicațiile acesteia în caz de infecție renală „activă" și de posibilitatea de eroare prin caracterul focal al leziunilor și localizarea lor frecvent medulară. În plus, tabloul de nefrită tubulo-interstițială cronică are etiologie diversă și este lipsit de specificitate.

6. *Identificarea germenului infectant în cursul recidivelor* poate fi utilă în stabilirea localizării infecției. În 80% din recidivele bolnavilor cu bacteriurie de origine renală este vorba de o „recădere", dovedindu-se prin serotipizare același germen cu cel identificat inițial, în timp ce în 70% din cazurile de bacteriurie de origine vezicală este vorba de o „reinfecție", fiind evidențiat de fiecare dată un alt germen infectant.

În practică sînt considerate mai importante următoarele teste de localizare a infecției: creșterea semnificativă a concentrației serice a anticorpilor față de agentul patogen; determinarea capacității de concentrație maximală a urinii; pozitivitatea testului bacteriilor urinare acoperite de anticorpi. Date recente arată însă că și aceste teste pot da indicații nesigure. Rezultatele pot fi fals-negative în 40% și fals-pozitive în 15% din cazuri.

7. În practică sînt mai valoroase indicațiile bazate pe *răspunsul la tratamentul antimicrobian al infecției urinare* și, în mod special, răspunsul la tratamentul în doză unică. S-a constatat astfel că majoritatea eșecurilor terapeutice survin la bolnavi cu infecție a parenchimului renal, în timp ce infecția urinară inferioară poate fi eradicată.

Tratamentul pielonefritei cronice și infecției urinare. Infecția parenchimului renal pune probleme terapeutice deosebit de dificile, deoarece este profundă, unde mijloacele naturale de apărare ale organismului sînt mai puțin eficiente, iar drogurile antimicrobiene ajung cu dificultate. Activitatea antibacteriană este defavorizată și de condițiile nefavorabile ale mediului fizico-chimic interstițial. Spre deosebire de infecția tractului urinar inferior (localizată la nivelul mucoasei vezicale), care permite mijloacele naturale (anticorpi) să acționeze și substanțelor medicamentoase să atingă concentrații antimicrobiene utile, în infecția parenchimului renal este necesară o terapie mai intensivă și de durată, utilizîndu-se antibiotice care pot ajunge la o concentrație tisulară renală și urinară crescută.

Tratamentul profilactic. Recunoașterea condițiilor asociate cu risc crescut de infecție a tractului urinar și tratamentul lor adecvat constituie baza tratamentului preventiv al infecției tractului urinar și pielonefritei. Acest tratament este util și pentru a preveni progresiunea unei pielonefrite deja instalate. Se evită factorii favorizanți ai apariției infecției urinare (frig, umezeală, igiena genitală incorectă, constipație, ingestia insuficientă a lichidelor, cateterisme vezicale). În caz de utilizare a unei sonde permanente se vor lua măsuri stricte de sterilitate și aplicarea drenajului „închis". Se va combate staza urinară prin îndepărtarea

Scanned with OKEN Scanner

chirurgicală a obstacolelor de la nivelul rinichiului și căilor urinare și se vor trata corespunzător alți factori favorizanți eventuali: diabetul zaharat, hiperuricemia, hipercalcemia, hipokaliemia etc. Se va depista și trata refluxul vezico-ureteral la copii aplicîndu-se un tratament antiinfecțios conservator pentru profilaxia infecției urinare.

Tratamentul convențional al infecției urinare și pielonefritei constă din aplicarea unei terapii inițiale avînd drept scop *sterilizarea urinei* urmat de un tratament continuu sau de întreținere. *Tratamentul inițial* se face pe cale orală sau parenterală cu unul din antibioticele sau chimioterapicele selecționate pe baza sensibilității germenului la antibiogramă (tabelul 4). Este indicat ca răspunsul terapeutic să fie determinat prin uroculturi recoltate la 48—72 ore de la începerea tratamentului; cînd răspunsul este satisfăcător (uroculturi sterile) tratamentul va fi continut 10—14 zile; cînd persistă bacteriuria tratamentul va fi modificat corespunzător; se continuă cu tratament de întreținere, cel puțin 3 luni, cu un chimioterapic, în doze mai reduse; se repetă periodic examenul cito-bacteriologic. Tratamentul va fi întotdeauna adaptat gradului de insuficiență renală, administrîndu-se antibioticele sau chimioterapicele indicate și într-o posologie corespunzătoare. Deoarece în majoritatea cazurilor pielonefrita este consecința unei infecții a tractului urinar, pentru prevenirea leziunilor parenchimului renal, ca și pentru evitarea progresiunii acestora către stadiul distructiv al pielonefritei este necesar aplicarea unui tratament antiinfecțios adresat diverselor forme de infecție urinară și adaptat în mod corespunzător cu vîrsta și sexul.

Tratamentul infecției urinare la copii. În terapia infecției urinare la copii pare să fie indicat în primul rînd *tratamentul în doză unică*, cu avantaje evidente: administrare mai ușoară; cost redus; efecte secundare minore; informații clinice importante pentru adaptarea ulterioară a terapiei. Tratamentul în doză unică constă de regulă în administrarea: pe *cale orală* a unuia din drogurile: Amoxicilină 3 g; Cotrimoxazol 4 tablete (320 mg Trimetoprim; 1 600 mg Sulfametoxazol); Sulfisoxazol 2 g; Norfloxacin 800 mg; pe *cale intramusculară* Kanamicină 500—1 000 mg. Alte droguri utilizate pentru terapia cu doză unică, cum ar fi cefalosporinele, nu au dat rezultate suficient de bune. În cazul unui răspuns favorabil la tratament în doză unică este foarte probabil că nu există anomalii ale tractului urinar. Prin urmare evaluarea radiologică prin urografie i.v. și cistouretrografia permicțională nu este obligatorie decît în cazul în care există alte indicații în acest sens. La bolnavii la care tratamentul în doză unică nu a dat rezultate se recomandă aplicarea terapiei convenționale timp de 7—14 zile cu un antibiotic la care germenul este sensibil conform datelor antibiogramei. După terminarea terapiei convenționale se vor efectua investigațiile necesare pentru identificarea eventualelor anomalii ale tractului urinar, precizîndu-se dacă este indicat un tratament chirurgical, un tratament antimicrobian prelungit sau ambele forme de terapie. Deoarece una

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 4

Antibiotice şi chimioterapice recomandate în tratamentul infecţiei urinare şi pielonefritei

Drogul	Doza	Mod de administrare
A. *Chimioterapice*	pe 24 h	
Sulfamide		
— Neoxazol	2—4 g	oral
— Sulfizoxazol	4 g	oral
Cotrimoxazol	2 g	oral
Acid nalidixic	4 g	oral
Acid pipemidic	3—4 g	oral
Norfloxacin	800 mg	oral
Ofloxacin	400 mg	oral
Nitrofurantoin	200—400 mg	oral
B. *Antibiotice*		
Ampicilină	2—4 g	oral/i.m.
Amoxicilină	0,75—1,5 g	oral/i.m.
Cefalosporină	1—2 g	oral/i.m.
Tetracicline	1—2 g	oral/i.m.
Doxiciclină	100 mg	oral/i.v.
Gentamicină	3—5 mg/kg	i.m.
Tobramicină	3—5 mg/kg	i.m.
Amikacină	15 mg/kg	i.m.
Carbenicilină	8 g	oral/i.m.
C. *Asocieri de antibiotice*		
— Gentamicină + Ampicilină		
— Gentamicină + Colistină		
— Gentamicină + Cefalosporină		
— Ampicilină + Cotrimoxazol		
— Ampicilină + Sulfamide		
— Vibramicină + Cotrimoxazol ş.a.		

din cauzele frecvente ale infecţiei urinare la copii este *refluxul vezico-ureteral*, trebuie ţinut seama de datele recente care arată că însăşi infecţia urinară activă poate să fie cauza refluxului vezico-ureteral, iar eradicarea infecţiei poate duce la dispariţia refluxului. Este deci recomandabil ca tratamentul chirurgical să fie amînat pentru o perioadă de

Scanned with OKEN Scanner

4—8 săptămîni după eradicarea infecției, cînd se vor repeta investigațiile radiologice, decizia chirurgicală fiind stabilită în raport cu rezultatele radiologice.

Tratamentul infecției urinare la femei

1. *Bacteriuria asimptomatică:*

— În *afara sarcinii* nu sînt dovezi suficient de concludente asupra consecințelor pe termen lung ale bacteriuriei asimptomatice. La aceste paciente este recomandabil să se facă o probă terapeutică de eradicare a infecției, fie prin tratament în doză unică, fie printr-o terapie convențională de 7—10 zile, cu un antibiotic netoxic aplicat pe cale orală. În cazul bacteriuriei asimptomatice nu este indicat un tratament agresiv cu antibiotice administrate parenteral.

— La *femeile gravide* bacteriuria asimptomatică va fi tratată însă în mod obligatoriu la toate cazurile, pentru a proteja atît fătul, cît și mama de consecințele persistenței infecției urinare. În acest scop se vor face investigații citobacteriologice repetate la toate gravidele. Tratamentul în doză unică nu este recomandabil în cursul sarcinii deoarece nu există suficiente date în această privință. Se va aplica un tratament antimicrobian pe timp de 7—14 zile cu unul din drogurile lipsite de riscuri în cursul sarcinii (vezi PNA gravidică); se recomandă: Ampicilina, Amoxicilina, Cefalexina ș.a. După această terapie inițială se vor repeta uroculturile de control, iar în caz de infecție persistentă sau recidivantă se va aplica tratamentul în continuare timp de 4—8 săptămîni. Tetraciclinele vor fi evitate în tot cursul sarcinii, iar sulfamidele în ultima lună de graviditate.

2. *Bacteriuria simptomatică.* La femeile cu infecție urinară bacteriană acută și necomplicată, care se manifestă prin disurie, polachiurie, jenă suprapubiană și bacteriurie semnificativă, dar fără alte semne de boală, se recomandă tratament în *doză unică* pe cale orală sau parenterală. În *PNC latentă*, unde diagnosticul este stabilit, dar nu există semne de infecție urinară activă, lipsind bacteriuria semnificativă (PNC „inactivă"), se recomandă aplicarea unei scheme terapeutice de tratament convențional cu un agent antimicrobian eficace, pe cale orală, timp de 10—14 zile. După 4—6 săptămîni se vor efectua uroculturi de control, iar în cazul cînd infecția devine activă se va face un tratament pe o durată mai prelungită, de regulă de 4—6 săptămîni. În *PNC manifestă*, cu infecție urinară activă în care forma clinică este destul de severă și justifică spitalizarea, se recomandă începerea terapiei pe cale parenterală.

Tratamentul parenteral cu un antibiotic avînd un spectru destul de larg va fi inițiat înainte de a se aștepta rezultatele bacteriologice. Deoarece aproximativ 20% din germenii implicați în PNC activă sînt rezistenți la drogurile uzuale (Ampicilină, Cefalotină, Sulfamide etc.)

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 5

Tratamentul bacteriuriei asimptomatice la femei negravide

Tratament cu doză unică cu :
— Cotrimoxazol (320/1600 mg/tb.) sau Amoxicilină 3 g

Control bacteriologic la 2 săptămîni

↓

a. În caz de uroculturi sterile, se consideră „vindecată" și nu se mai efectuează alte investigații;
b. În caz de uroculturi pozitive cu același germen atitudinea este diferită, în funcție de vîrstă:

Sub 70 de ani	Peste 70 de ani
— Dacă urografia i.v. este normală (80% din cazuri) se face un tratament antibiotic convențional timp de 2 săptămîni	— Se face tratament antibiotic convențional 2 săptămîni, iar în caz de apariție a unor simptome manifeste se efectuează urografia i.v.
— Dacă urografia i.v. prezintă modificări (20% dn cazuri) se face un tratament convențional 6 săptămîni	

↓

Control de 2 ori pe lună

se recomandă ca tratamentul să fie început cu un aminoglicozid (Gentamicină, Kanamicină, Tobramicină) sau cu o cefalosporină din „a 3-a generație" (Cefotaxima, Moxalactam, Cefoperazon). După identificarea agentului patogen și stabilirea sensibilității sale la antibiotice conform datelor antibiogramei, tratamentul va fi continuat cu un drog antimicrobian corespunzător, mai puțin toxic și mai puțin costisitor (Norfloxacin, Ofloxacin). Dacă pacientele sînt afebrile timp de 48 de ore, tratamentul poate fi continuat pe cale orală încă 2—4 săptămîni.

Sindromul uretral acut se întîlnește la aproximativ 3% din femeile adulte care prezintă cel puțin o dată pe an semne de inflamație ale tractului urinar inferior (disurie, polachiurie și micțiuni imperioase), dar fără bacteriurie semnificativă. Etiologia sindromului nu este clar

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 6

Tratamentul bacteriuriei în sarcină

1. *Dacă urocultura este pozitivă* va fi repetată pentru a confirma identificarea germenului și stabilirea sensibilității sale la antibiotice;
2. Se va controla valoarea ureei și creatininei serice

Se va aplica AMPICILINĂ:

80% germeni sensibili — 20% germeni rezistenți

Amoxicilin 3 g în doză unică — Nitrofurantoin 100 mg/zi, timp de 3 zile

Control lunar pentru depistarea eventualelor recidive

Dacă nu survin recidive (60% din cazuri) nu sînt necesare investigații sau tratament ulterior

Dacă survin recidive (40% din cazuri): Ampicilină (dacă germenul este sensibil) sau Nitrofurantoin timp de 2 săptămîni

Dacă nu survin recidive (50% din cazuri) nu sînt necesare investigații sau tratament ulterior

Dacă survin recidive (50% din cazuri): Ampicilină sau Nitrofurantoin 6 săptămîni sau pînă la naștere

Apoi urografie i.v. 3—5 luni post. partum

precizată. În cazurile la care se constată și leucociturie (70%) este posibil să se constate și bacteriurie nesemnificativă. Etiologic pot fi implicați o serie de factori: *infecțioși* (bacilii tuberculoși, fungi, stafilococi sau chlamidia trachomatis); *mecanici* (iritații); *nespecifici* (vaginite). În aceste cazuri este indicat tratamentul cu doză unică. Dacă răspunsul nu este favorabil se recomandă un tratament de 10—14 zile cu un drog eficace împotriva chlamidiei trachomatis (Doxiciclină, Cotrimoxazol, Norfloxacin sau Ofloxacin). Este indicat să se aplice concomitent și tratamentul partenerului.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul infecției urinare recidivante. Infecțiile urinare bacteriene recidivante au o frecvență deosebit de crescută la femei. Tratamentul este însă dificil și necesită control citobacteriologic repetat, ca și precizarea factorilor favorizanți ai infecției. Deoarece este vorba de o terapie prelungită se recomandă în principiu un tratament aplicabil în doze mici care să fie asociat cu efecte secundare minime și care să nu modifice în mod defavorabil componența și sensibilitatea florei intestinale, sursă obișnuită a acestor infecții urinare. Se pot utiliza mai multe *metode terapeutice.*

1. O metodă care uneori poate da rezultate se bazează pe acidifierea urinii prin utilizarea de *mandelat sau de hipurat de metenamină asociat cu acid ascorbic.* Această medicație acționează prin eliberare de formaldehidă, dacă *p*H-ul este menținut sub sau egal cu 5,5. Necesitatea controlului repetat al *p*H-ului urinar și a ingerării continui de peste 8 tablete pe zi fac însă greu suportată aplicarea tratamentului.

2. O metodă mai eficientă constă în administrarea de Nitrofurantoin (50 mg) într-o singură doză, seara la culcare. Drogul acționează probabil prin mecanism antibacterian urinar intermitent și are efecte reduse asupra florei intestinale. Observații recente au arătat însă și posibilitatea unor efecte secundare importante în cazul tratamentului prelungit: reacții pulmonare interstițiale, leziuni hepatice, tulburări de coagulare, reacții cutanate și neuropatie periferică. Trebuie ținut seama și de riscurile administrării nitrofurantoinului la gravide și la bolnavii cu insuficiență renală.

3. Cel mai larg tratament aplicat al infecției urinare recidivante constă în administrarea prelungită de Cotrimoxazol în doze reduse (80 mg Trimetoprim + 200 mg Sulfametroxazol). Rezultatele acestei terapii par să fie excelente, deoarece incidența infecției recidivante scade, iar eficacitatea acestei terapii profilactice pare să se mențină nemodificată chiar după mai mulți ani. Este de importanță esențială ca înainte de a se aplica un tratament profilactic al recidivelor, să fie eradicată infecția urinară existentă printr-o terapie convențională pe cale orală sau parenterală. Acest fapt va fi confirmat prin sterilitatea uroculturilor repetate la 2—3 săptămîni după tratamentul inițial. La bolnavii care prezintă alergie la sulfamide se aplică tratament profilactic numai cu Trimetoprim, în doze de 50—100 mg, seara la culcare. Rezultatele sînt comparabile cu cele obținute cu Cotrimoxazol, dar există riscul de apariție a rezistenței bacteriene. Durata tratamentului profilactic a recidivelor infecției urinare nu este codificată, concepțiile fiind diferite. Majoritatea autorilor recomandă un tratament profilactic administrat fără întrerupere pe timp de 6 luni. Dacă la controlul ulterior al bolnavilor se constată noi recidive, tratamentul profilactic va fi reluat pe o perioadă de 1—2 ani sau chiar mai mult. În cursul

Scanned with OKEN Scanner

acestui tratament prelungit nu s-au observat de regulă efecte secundare, însă bolnavii trebuie controlați periodic din punct de vedere cito-bacteriologic. La femeile care fac frecvent infecții recidivante se recomandă să-și administreze singure un tratament în doză unică în momentul apariției semnelor de infecție urinară. În cazul în care simptomele nu cedează sau numărul recidivelor este mai mare de o dată pe lună, pacientele se vor prezenta la medic.

Probleme mult mai dificile survin în cazul recidivelor prin *recădere a infecției urinare*, care poate fi legată de diverși factori patogenetici (infecția tisulară profundă a rinichiului care nu poate fi suprimată prin tratamentul convențional cu antibiotice pe timp de 10—14 zile; prezența anomaliilor structurale anatomice ale tractului urinar, calculi urinari ș.a.). În aceste cazuri terapia profilactică cu doze reduse nu dă rezultate și nici tratamentul convențional aplicat 7—14 zile. În astfel de cazuri se poate recomanda un tratament pe cale orală în doze mari, administrate timp de 6 luni. În caz de eșec se poate administra un tratament prelungit pe cale parenterală sau un tratament mai îndelungat de 6 luni pe cale orală. Pentru stabilirea modalității terapiei recidivelor poate fi utilă o probă de tratament inițial în doză unică. Dacă răspunsul este favorabil este posibil ca recidiva să se producă prin reinfecție și se recomandă un tratament profilactic cu doze reduse. În cazul în care răspunsul la tratament cu doză unică nu este favorabil este probabil ca recidiva să se producă prin recădere fiind indicată o schemă de tratament prelungit. Nu există date sigure care să confirme eficacitatea unor intervenții urologice la nivelul uretrei sau meatului uretral pentru a preveni infecțiile recidivante la femei.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 8

NEFROPATII TUBULO-INTERSTIȚIALE DE CAUZE IMUNITARE

Nefropatiile tubulo-interstițiale reprezintă un grup eterogen de boli cu etiologie și mecanisme patogenetice diverse. În multe nefropatii pot fi puse în evidență leziuni de natură imunologică ale structurilor tubulo-interstițiale. Cu toate că recent acestei probleme i s-a acordat o atenție mai mare nu a fost rezolvată decît în parte. Se știe însă că anumite leziuni ale tubilor renali și ale interstițiului pot fi produse prin trei mecanisme principale: autoanticorpi dirijați împotriva membranei bazale tubulare (MBT); complexe imune; reacții mediate celular.

Leziuni tubulo-interstițiale de cauză imunitară s-au observat mai ales în diverse nefropatii glomerulare și cronice, în NTI de origine infecțioasă (pielonefrite, nefropatia obstructivă și nefropatia de reflux), rejetul transplantului renal, nefropatia lupică, sindromul Sjögren și în NTI acute de cauză medicamentoasă.

8.1. Leziuni tubulo-interstițiale imune în nefropatii glomerulare

Aceiași imunoreactanți care au fost evidențiați în glomeruli (IgG și complement) pot fi constatați în interstițiul renal și de-a lungul membranelor bazale tubulare. Au fost create chiar modele experimentale de NTI mediate imunologic care reproduc particularitățile distinctive ale NTI umane.

În cursul *glomerulonefritei acute* modificările tubulo-interstițiale sînt, în general, discrete. În segmentele proximale și distale ale tubilor se găsesc ocazional eritrocite sau cilindri eozinofili în lumen. În formele severe se pot întîlni focare de necroză sau degenerescență epitelială, cu dilatarea segmentelor distale sau proximale ale tubilor. La nivelul țesutului interstițial se remarcă diferite grade de edem, mai ales periglomerular, cu reacții inflamatorii exudative. În imunofluorescență s-au evidențiat, în unele cazuri, autoanticorpi anti-MBT.

Scanned with OKEN Scanner

Intensitatea leziunilor tubulo-interstiţiale constituie un factor de agravare a evoluţiei clinice a glomerulonefritei acute, mai ales din punct de vedere funcţional renal. Evoluţia şi prognosticul leziunilor sînt condiţionate de intensitatea şi extinderea afectării ţesutului tubulo-interstiţial. În marea majoritate a cazurilor infiltratul inflamator dispare în cîteva săptămîni de la debutul bolii. Leziunile inflamatorii cu caracter alterativ se pot organiza cu formarea de cicatrici fibroase permanente. În *diverse forme de glomerulonefrite*, cum ar fi tipurile membrano-proliferativ, membranos, proliferativ extracapilar şi în glomerulopatia asociată cu şuntul ventriculo-atrial (pentru tratamentul hidrocefaliei interne), au fost descrise, în unele cazuri, depozite granulare de IgG, de-a lungul membranei bazale tubulare. În serul bolnavilor cu glomerulonefrită membranoasă s-au găsit în rare cazuri anticorpi împotriva antigenelor marginii „în perie" a celulelor tubulare, prin analogie cu nefrita Heymann.

În nefropatiile glomerulare cu anticorpi antimembrană bazală glomerulară (MBG) s-au evidenţiat în mai multe cazuri (70%) şi anticorpi antimembrană bazală tubulară (MBT). În eluatele de ţesut renal s-au găsit uneori atît anticorpi anti-MBG, cît şi anti-MBT. În aceste cazuri leziunile tubulo-interstiţiale sînt mai severe decît în glomerulonefritele cu anticorpi anti-MBG, dar fără anticorpi anti-MBT. Se constată în astfel de cazuri prezenţa de celule gigante multinucleate în interstiţiu, proliferarea celulelor epiteliale ale tubului contort proximal şi distrucţia membranei bazale tubulare. Pentru intervenţia posibilă a mecanismelor mediate celular pledează faptul că în numeroase nefropatii glomerulare se evidenţiază infiltrate tubulo-interstiţiale cu celule mononucleare asociate sau nu cu depozite de imunoglobuline (fig. 54). Este foarte probabil ca aceste infiltrate mononucleare să fie consecinţa unor reacţii imune celulare mediate de celule T, împotriva unor antigene exogene sau autologe.

8.2. Leziuni tubulo-interstiţiale imune în nefropatii tubulo-interstiţiale infecţioase

În unele NTI infecţioase şi mai ales în pielonefrite se pot observa anumite leziuni imunologice. Acestea sînt legate atît de intervenţia unor mecanisme mediate umoral prin antigene bacteriene, cît şi a unor mecanisme mediate celular. S-au evidenţiat în unele cazuri prezenţa de antigene microbiene sau virale, cît şi anticorpi la nivelul structurilor tubulo-interstiţiale. Anumite caracteristici histologice ale NTI de natură infecţioasă şi mai ales ale PNC neobstructive ar putea fi compatibile cu leziuni imune mediate celular. În acest sens pledează în special infiltratele interstiţiale în care predomină celulele mononucleare. Acumularea de celule mononucleare în jurul unor zone ischemice poate fi

Scanned with OKEN Scanner

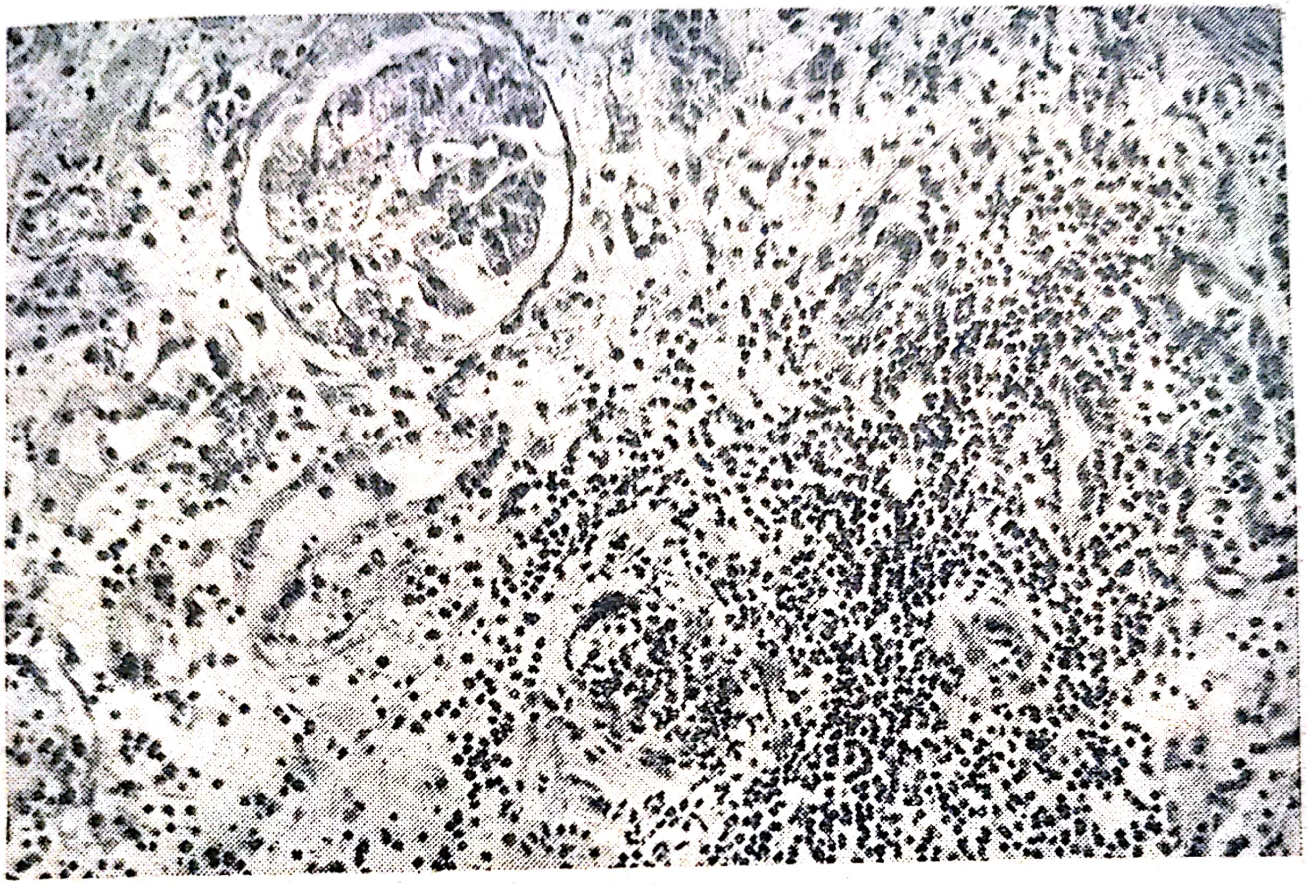


Fig. 54 — Infiltrate limfoplasmocitare și monocitare interstițiale

rezultatul unei sensibilizări față de antigene autologe eliberate sau modificate.

Proteina Tamm-Horsfall poate declanșa reacții imunologice în interstițiu, iar această proteină este deseori evidențiată în depozite interstițiale la bolnavi cu pielonefrită cronică, dar mai ales cu nefropatie obstructivă sau nefropatie de reflux. La unii din acești pacienți s-au găsit și anticorpi circulanți împotriva proteinei Tamm-Horsfall, dar rolul patogenetic al proteinei Tamm-Horsfall în NTI rămîne de precizat. În pielonefrite ar putea contribui la apariția leziunilor renale și reacții mediate celular de tipul hipersensibilității întîrziate declanșate de antigenele bacteriene.

8.3. Leziuni tubulo-interstițiale imune în NTI medicamentoase

În patogeneza NTI medicamentoase mecanismele imune mediate celular în care intervin antigenele exogene pot fi importante. În unele cazuri de NTI medicamentoase (după meticilină, oxacilină, penicilină, rifampicină ș.a.) se găsește un bogat infiltrat celular mononuclear care conține numeroase limfocite T (fig. 55). Între acestea se găsesc numeroase celule T_4 (inductoare sau helper), ceea ce aduce argumente în favoarea

Scanned with OKEN Scanner

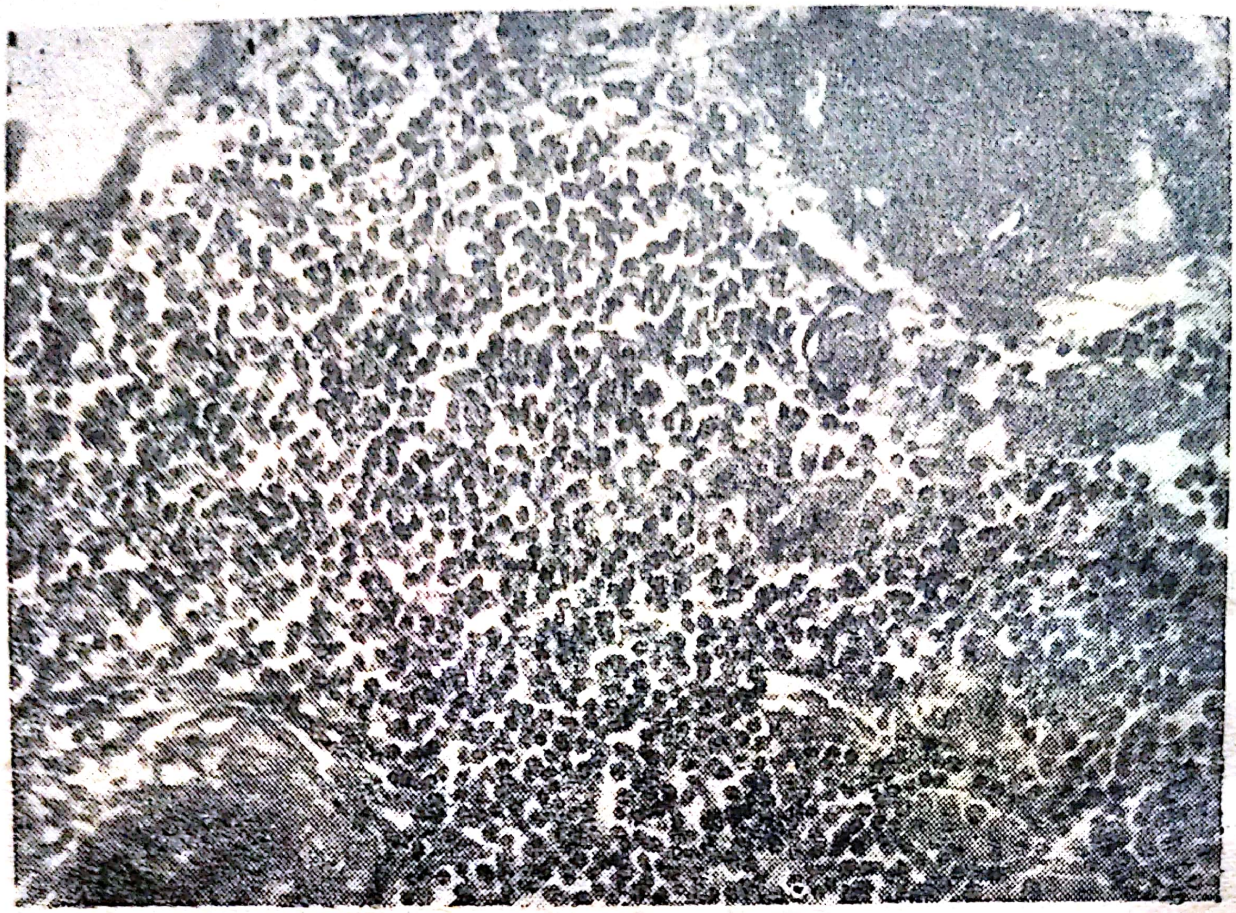


Fig. 55 — Bogat infiltrat celular mononuclear cu numeroase limfocite și plasmocite

unei reacții imunitare mediate prin celulele T, probabil de tipul hipersensibilității tardive. Pe de altă parte, prezența de celule plasmatice și eozinofile, ca și evidențierea frecventă de anticorpi circulanți împotriva drogurilor, sugerează o componentă a reacției mediată prin anticorpi. În plus, NTI după reacții medicamentoase pot fi uneori legate de o hipersensibilizare imediată de tip IgE. În alte cazuri s-au observat anticorpi antimembrană bazală tubulară. Biopsia renală a arătat în imunofluorescență de-a lungul MBT depozite liniare conținînd IgG, C_3 și un derivat de meticilină, probabil dimetoxifenilpenciloil. Prin imunofluorescență indirectă s-au evidențiat și anticorpi circulanți reacționînd cu MBT. Se consideră că un conjugat al MBT cu un derivat de meticilină ar stimula formarea de anticorpi anti-MBT. Este însă probabil că leziunile produse prin anticorpi anti-MBT sînt în realitate rare și ar putea reprezenta doar un mecanism patogenetic secundar în NTI medicamentoase.

8.4. Leziuni tubulo-interstițiale imune în rejetul transplantului renal

Reacția de rejet este una din cauzele importante ale eșecului transplantării renale. Ea survine în aproximativ 15% din transplantele cu rinichi provenit de la donator viu și aproximativ 25% din cele cu

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 56 — Edem interstițial cu hiperemie capilaro-venulară; bogat infiltrat limfocitar

rinichi de la cadavru. În toate formele clinice ale rejetului renal (hiperacut, acut sau cronic) afectarea tubulo-interstițială joacă un rol important, fără a fi însă specifică rejetului.

Rejetul supraacut survine în decurs de cîteva minute sau ore după revascularizarea rinichiului transplantat. Patogenetic această formă are un mecanism umoral, fiind cauzată de anticorpii de sensibilizare preexistenți în sîngele primitorului și dirijați împotriva antigenelor de histocompatibilitate ale rinichiului grefat. Histologic, pe lîngă leziunile glomerulare și vasculare, se observă în interstițiul renal edem și hemoragie difuză. Rinichiul devine neviabil și apare febră și hipertensiune arterială.

În *rejetul acut*, care apare în primele săptămîni sau luni după transplantare, leziunile țesutului interstițial domină tabloul morfopatologic. Interstițiul este edematiat, prezentînd hiperemie capilară și venoasă, precum și hemoragii (fig. 56). Se remarcă un infiltrat bogat cu celule mononucleare: limfocite mici și mari, imunoblaste, macrocite, histiomacrofage, eozinofile și plasmocite. Infiltratul celular este mai marcat în porțiunea internă a corticalei și în jurul vaselor, iar într-un stadiu avansat invadează și tubii renali apărînd leziuni de tubulorhexis. Ruperea progresivă a capilarelor peritubulare, cu acumularea de lichid și celule, produce o scădere a fluxului sanguin și duce la necroză tubulară (fig. 57). În imunofluorescență au fost evidențiate depozite imune (IgG, IgM, complement și fibrină) la nivelul membranei bazale tubulare.

Scanned with OKEN Scanner

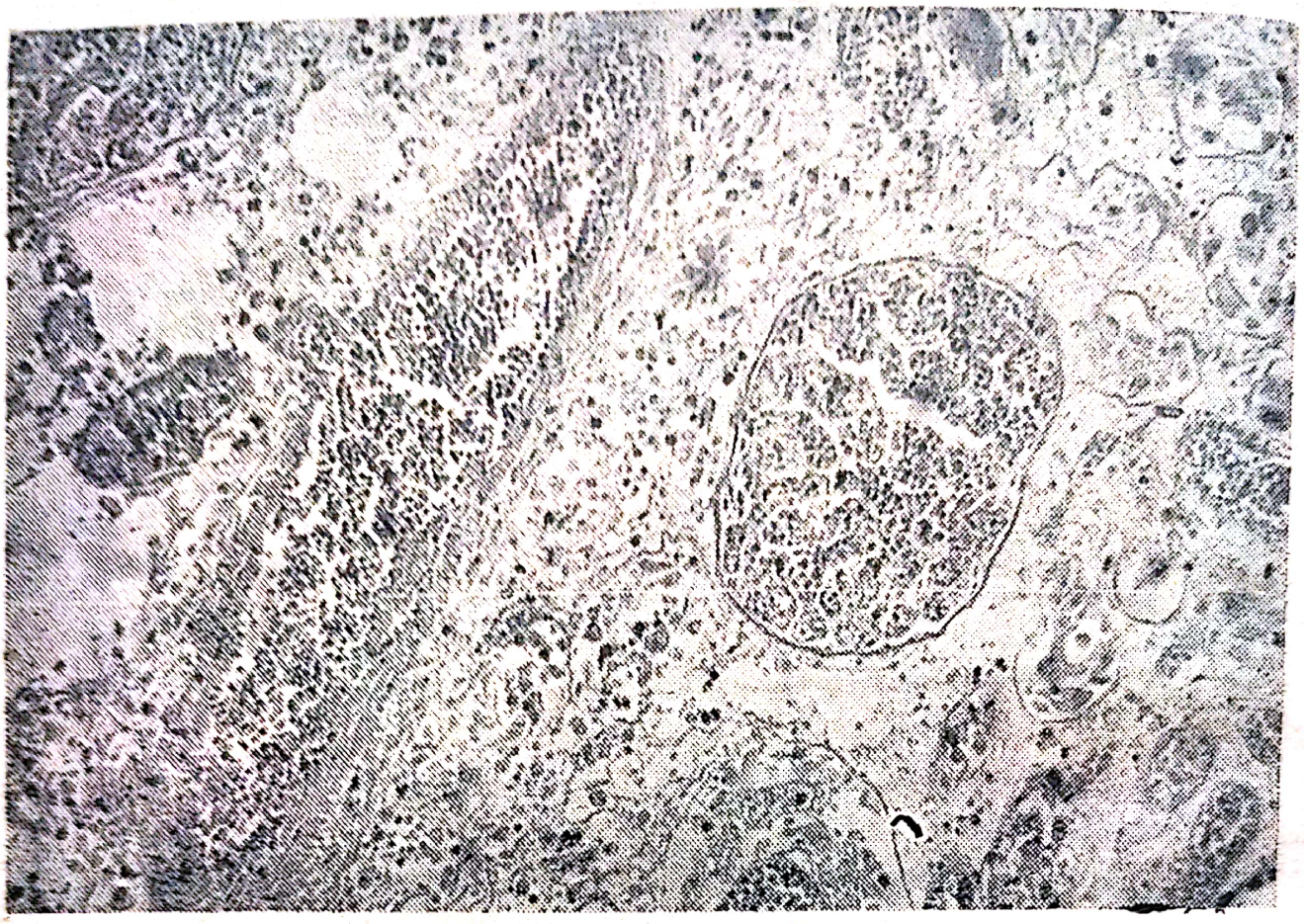


Fig. 57 — Hiperemie capilaro-venulară cu edem interstiţial şi necroze tubulare

Mecanismul patogenetic este dominat de implicarea imunităţii celulare în rejetul acut care apare *precoce* (2 zile — 2 săptămîni), în timp ce în rejetul *tardiv* (2—6 săptămîni), intervin atît mecanisme celulare, cît şi umorale. Tabloul clinico-biologic este caracterizat prin febră, hipertensiune, proteinurie, tumefacţie şi sensibilitate dureroasă a rinichiului grefat, cu prăbuşirea funcţiei renale şi diminuarea volumului urinar. Dacă funcţia renală a fost satisfăcătoare înainte de rejet, oliguria datorată rejetului poate fi asociată şi cu diminuarea concentraţiei urinare a sodiului şi creşterea osmolalităţii urinare.

În *rejetul cronic*, din punct de vedere morfopatologic, pe lîngă afectarea vasculară care este dominantă, apar leziuni interstiţiale caracterizate prin fibroză şi infiltrat mononuclear (fig. 58, 59), precum şi diverse grade de atrofie tubulară. În imunofluorescenţă s-au evidenţiat şi anticorpi împotriva membranei bazale tubulare. Patogenetic intervin atît mecanisme celulare, cît şi umorale. Leziunile tubulo-interstiţiale contribuie într-o măsură variabilă la deteriorarea funcţională a rinichiului transplantat. Insuficienţa renală se instalează în mod treptat într-o perioadă lungă care poate dura mai multe săptămîni, luni sau chiar ani. Deteriorarea funcţională în rejetul cronic poate surveni chiar după lungi intervale de funcţionare stabilă şi bună a rinichiului transplantat. În aceste cazuri pe lîngă creşterea progresivă şi ireversibilă a creatininei serice se poate asocia şi hipertensiunea arterială.

Scanned with OKEN Scanner

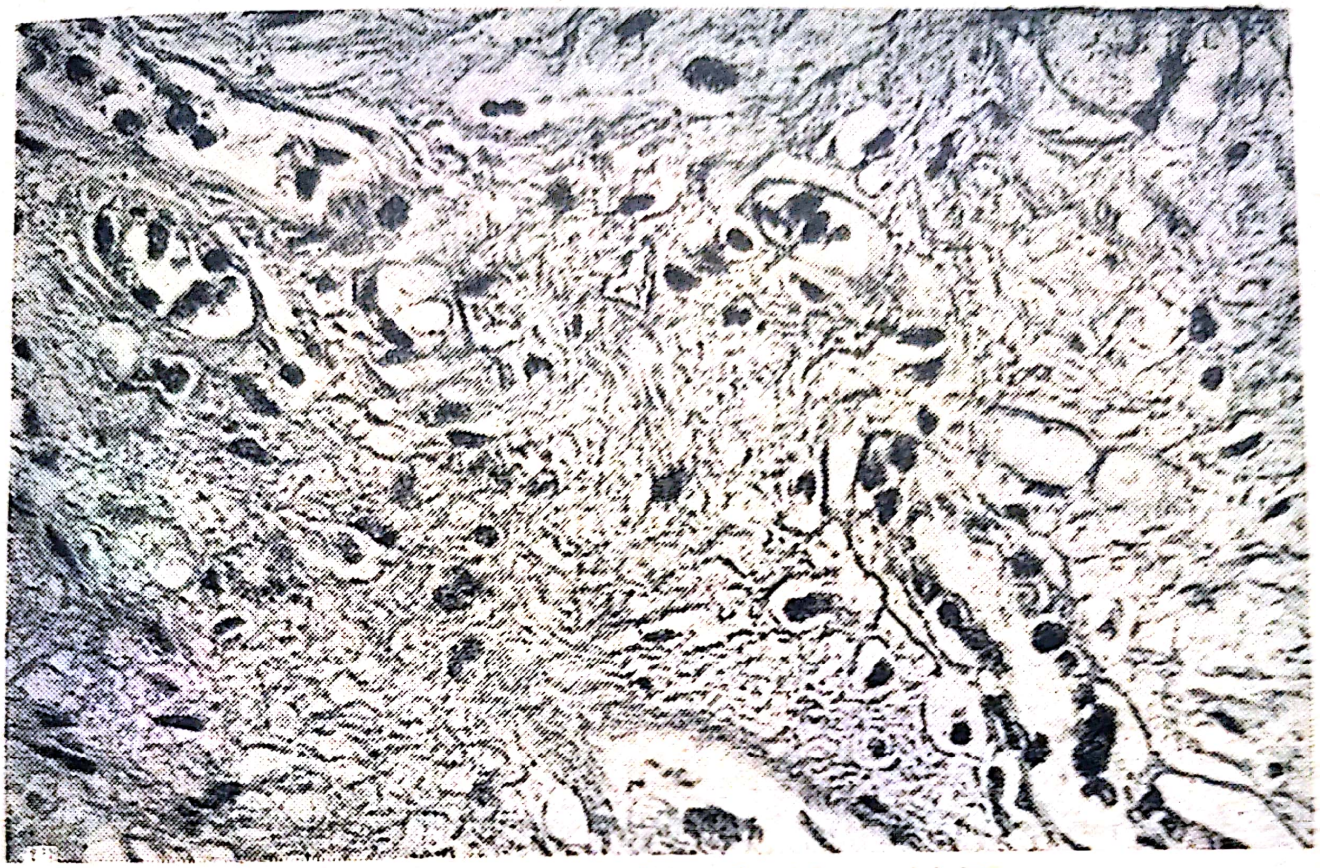


Fig. 58 — Fibroză difuză laxă interstițială

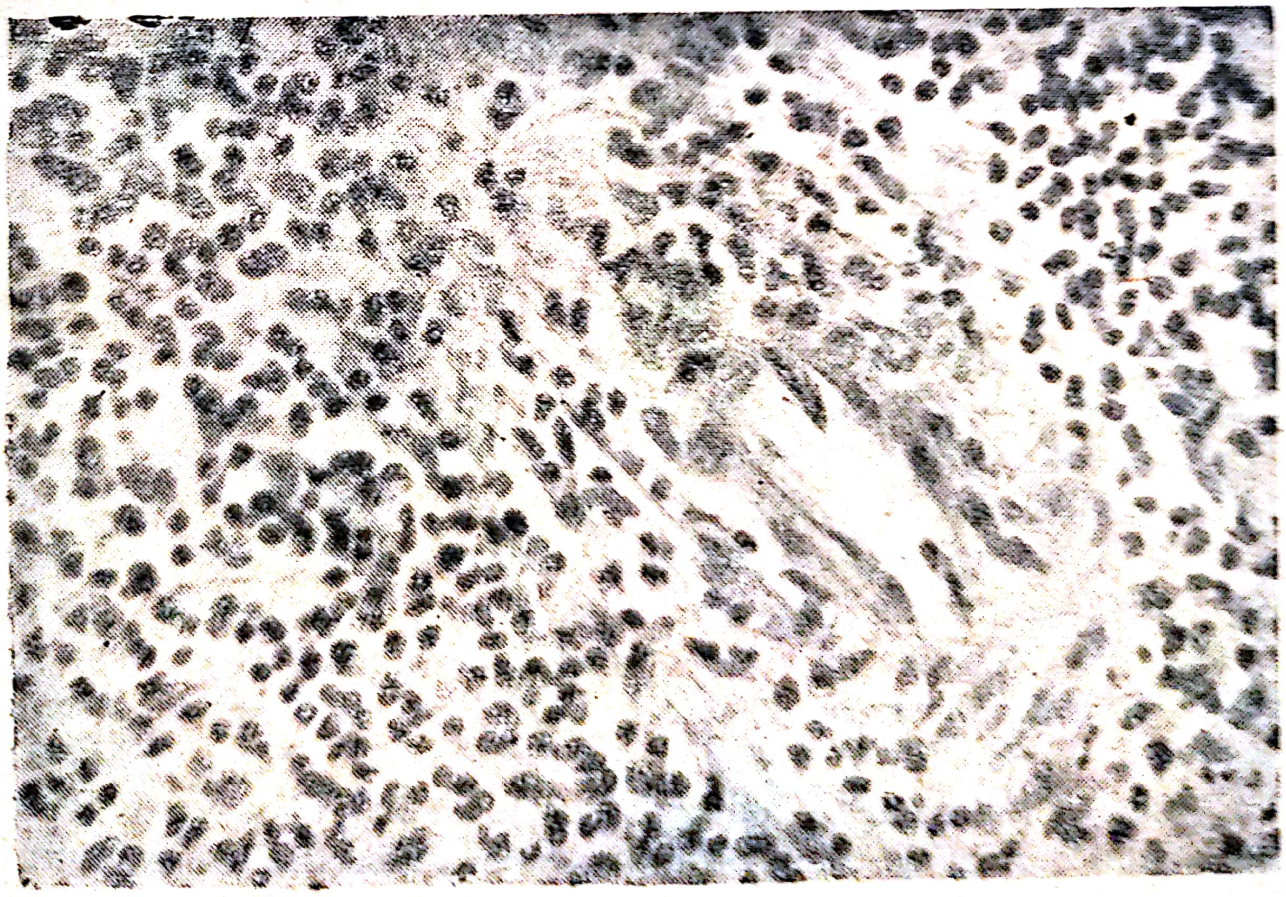


Fig. 59 — Infiltrate celulare cu limfocite mici și mari, plasmocite, perivascular și în grosimea peretelui arterial

Scanned with OKEN Scanner

8.5. Leziuni tubulo-interstiţiale imune în diverse alte nefropatii

Lupusul eritematos diseminat reprezintă boala în care se găseşte cel mai frecvent o nefropatie tubulo-interstiţială de natură imună. Aceasta poate fi asociată diverselor tipuri de afectare glomerulară, dar se constată şi în cazuri în care leziunile glomerulare sînt minime. Frecvenţa cu care apar depozite imune tubulo-interstiţiale este variabilă, fiind între 15% sau chiar peste 50% din cazuri. Depozitele conţin întotdeauna IgG, de obicei asociat cu fracţiuni ale complementului (C_{1q}, C_3, C_4). Deseori, depozitele sînt asociate cu IgM şi/sau IgA. În microscopia electronică s-a precizat că depozitele imune sînt situate în pereţii capilarelor peritubulare, în interstiţiu şi de-a lungul sau în interiorul membranei bazale tubulare. În depozite s-au evidenţiat acid deoxiribonucleic (DNA) şi anticorpi anti-DNA. Intensitatea depozitelor tubulo-interstiţiale variază forte mult la bolnavii cu nefrită lupică, dar se corelează de obicei cu severitatea leziunilor tubulo-interstiţiale Ţesutul interstiţial prezintă, de regulă, un infiltrat neregulat de celule mononucleare izolate sau asociate cu neutrofile sau plasmocite; se mai observă frecvent leziuni de fibroză interstiţială, îngroşare şi dedublare a membranei bazale tubulare, ca şi leziuni ale celulelor epiteliale tubulare; mai rar s-au constatat depozite imune importante fără să fie însoţite de leziuni tubulo-interstiţiale. Pe de altă parte, în nefropatia lupică s-a constatat şi afectare tubulo-interstiţială care nu este asociată cu complexe imune, însă nu se poate exclude posibilitatea ca aceste complexe imune să fi fost prezente într-o fază mai precoce a bolii şi să fi dispărut ulterior. Apariţia depozitelor imune la nivel tubulo-interstiţial în nefropatia lupică nu este încă pe deplin elucidată. Faptul că în unele cazuri depozitele tubulo-interstiţiale sînt mai abundente decît cele glomerulare sugerează intervenţia unor mecanisme speciale în formarea depozitelor imune tubulo-interstiţiale. Depozitele s-ar putea forma local în urma eliberării de DNA sau de alte antigene intracelulare din celulele tubulare sau capilarele peritubulare. Localizarea tubulo-interstiţială s-ar putea explica şi prin afinitatea deosebită pe care anumite tipuri de complexe o au pentru structurile tubulo-interstiţiale sau pentru receptorii Fc. Din punct de vedere clinic gravitatea leziunilor tubulo-interstiţiale este în general paralelă cu aceea a afec-

Scanned with OKEN Scanner

tării glomerulare. În unele cazuri însă NTI poate domina tabloul clinic, iar afectarea tubulo-interstițială poate fi ea însăși cauza insuficienței renale. Chiar în caz de asociere cu leziuni glomerulare severe NTI poate contribui în mod semnificativ la deficitul global al funcției renale. Au fost descrise și cazuri rare de nefropatie lupică în care s-au evidențiat anticorpi anti-MBT circulanți, cît și fixați de țesutul renal. La acești pacienți s-a constatat histologic predominanța leziunilor tubulo-interstițiale, în timp ce afectarea glomerulară era redusă. La bolnavi cu *sindrom Sjögren* s-au descris leziuni tubulo-interstițiale severe, cu depozite imune care conțin anticorpi față de antigenele MBT. Aceste depozite se formează probabil local în cursul evoluției bolii.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 9

NEFROPATII TUBULO-INTERSTIȚIALE TOXICE

Utilizarea largă a unei game din ce în ce mai variate de medicamente, substanțe chimice și produse biologice explică creșterea incidenței nefropatiilor toxice în ultimii ani. La frecvența actuală crescută contribuie în plus cunoașterea mai bună a acestor afecțiuni și ameliorarea posibilităților de diagnostic. Se cunosc astfel foarte bine limitele impuse de proprietățile lor nefrotoxice în utilizarea anumitor antibiotice sau chimioterapice, deși aplicarea lor este utilă sau uneori chiar indispensabilă. Nefropatiile toxice pot afecta glomerulii și vasele, cît și structurile tubulo-interstițiale. Cunoașterea NTI de natură toxică este de mare importanță în practică deoarece în numeroase cazuri există posibilități eficiente de prevenire, iar de obicei modificările morfo-funcționale sînt reversibile prin suspendarea expunerii la agentul nefrotoxic. Diagnosticul precoce al unei afectări tubulo-interstițiale toxice este însă dificil din cauza rezervei funcționale mari a rinichiului, ca și datorită lipsei unor metode simple de evidențiere a alterărilor funcționale renale mai puțin intense. Incidența NTI toxice este foarte variabilă în diverse zone geografice. Se poate aprecia că NTI de cauze toxice ar reprezenta o cauză importantă (10—25%) de deficit funcțional renal și insuficiență renală acută. Este posibil ca numeroase cazuri de NTI cu etiologie încă neprecizată să se dovedească ulterior a fi de cauze toxice. În acest capitol sînt prezentate atît leziunile tubulo-interstițiale acute, cît și cele cronice produse de agenți cu potențial nefrotoxic (medicamente, substanțe utilizate în scop diagnostic, substanțe chimice industriale).

9.1. Antibiotice și chimioterapice

Frecvența și gravitatea efectelor toxice este variabilă la diferite antibiotice, în multe cazuri existînd o limită foarte apropiată între concentrația lor terapeutică și cea toxică.

Scanned with OKEN Scanner

În prezent, pentru majoritatea antibioticelor se cunosc parametrii care le determină nefrotoxicitatea, cum sînt: proprietățile lor fizice (solubilitatea în componenta apoasă și lipidică a membranei plasmatice celulare; greutatea moleculară și fixarea de proteine); metabolizarea drogului în organism; localizarea și concentrarea maximă în diversele structuri ale parenchimului renal; modalitatea de excreție renală; modificările ultrastructurale ale componentelor celulare.

Spectrul manifestărilor clinico-biologice este variat, de la insuficiență renală acută manifestă pînă la modificări minore decelabile numai prin examene de laborator. Efectele nefrotoxice ale aplicării antibioticelor sînt mai frecvente și mai severe la bolnavii cu deficit funcțional renal, în primul rînd din cauza riscului de acumulare datorat deficitului eliminării drogului.

9.1.1. Aminoglicozide

Aminoglicozidele sînt nefrotoxice și ototoxice, dar într-un procent variabil de 2 pînă la 10 %. Nefrotoxicitatea aminoglicozidelor este, de obicei, ușoară și reversibilă, debutînd în general după 5—7 zile de tratament. Aminoglicozidele pot determina leziuni degenerative tubulare, de tip granulo-vacuolar și necroze tubulare, localizate focal, mai ales la nivelul tubilor proximali și distali. În lumenul tubular poate apare un material necrotic și celule epiteliale tubulare descuamate și degenerate (fig. 60). Leziunile celulare tubulare sînt asociate cu aspecte de regenerare epitelială și depuneri de hemosiderină. Interstițiul și glomerulii nu prezintă modificări semnificative. În microscopie elec-

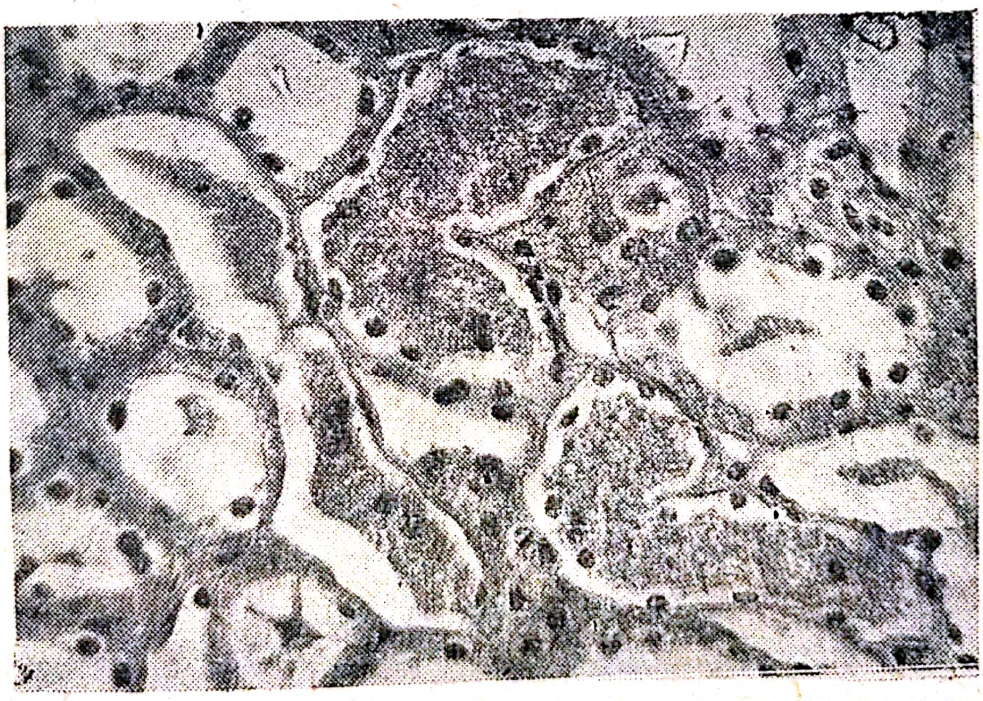


Fig. 60 — Leziuni degenerativ-necrotice ale epiteliului tubular cu localizare mai ales în tubii proximali și distali

Scanned with OKEN Scanner

tronică apar modificări caracteristice, dar nu patognomonice. Celulele tubului proximal prezintă un număr crescut de lizozomi și citosegrezomi conținînd corpi mieloizi cu linii spiralate.

Din punct de vedere *clinic* pot surveni diverse manifestări de nefrotoxicitate, legate de *doza administrată, durata tratamentului* și prezența unor *factori predispozanți*, cum ar fi: *afecțiunile renale* preexistente; *alte afecțiuni extrarenale preexistente* (hepatopatii, diabet zaharat ș.a.); *vîrsta înaintată* (incidența nefrotoxicității este de 3 ori mai mare la bolnavii peste 70 de ani); *hipovolemia și/sau acidoza metabolică* (deshidratare, depleție de sodiu, potasiu, magneziu, calciu și glucoză); *utilizarea concomitentă* a altor droguri nefrotoxice (cefalosporine, clindamicină, diuretice de ansă, indometacină ș.a.).

Nefrotoxicitatea poate apare însă în lipsa oricărui factor predispozant și pare să fie rezultatul acumulării în timp a drogului care atinge concentrații nefrotoxice la nivelul tubului contort proximal. În general, nefrotoxicitatea este corelată cu concentrația drogului în plasma sanguină și cu concentrația sa tisulară la nivelul corticalei renale. Aminoglicozidele care se fixează cel mai mult în corticală au toxicitatea cea mai mare (neomicina și paromomicina) care însă nu pun probleme în practică, deoarece nu se utilizează decît pe cale orală. Cele mai toxice pentru rinichi sînt Gentamicina și Kanamicina, urmate în ordine de Sisomicină, Amikacină, Tobramicină, Netilmicină și Streptomicină.

Manifestările clinice se traduc, de regulă, prin *proteinurie* moderată, *hematurie, cilindrurie* și *glicozurie*. Apariția acestor semne precede scăderea funcției renale. Monitorizarea excreției urinare de cilindri granuloși pare să reprezinte un indice sensibil de disfuncție a tubului contort proximal deoarece creșterea creatininei serice nu apare decît în stadiile tardive. Urmărirea nivelului creatininei serice este însă de importanță practică considerabilă. Se apreciază drept semn de alarmă o creștere de 0,3 mg% a creatininei serice, la pacienți cu funcție renală normală, sau o creștere de peste 0,5 mg%, la bolnavi cu deficit funcțional renal preexistent. Mai poate apare alterarea capacității de concentrație, creșterea excreției de sodiu, diminuarea excreției de amoniu și diminuarea filtrației glomerulare. În unele cazuri survine *insuficiența renală acută*, care este frecvent neoligurică și apare în cursul celei de a 2-a săptămîni de la începerea tratamentului. De regulă este reversibilă, funcția renală revenind rapid la normal după întreruperea tratamentului. În unele cazuri însă pot trece 1—2 luni pînă la refacerea completă a funcției renale. O dată cu apariția semnelor de insuficiență renală se impune depistarea din timp a cauzei nefrotoxicității, deoarece prin prelungirea tratamentului există riscul de acumulare a concentrației drogului în corticala renală, iar continuarea administrării face ca insuficiența renală neoligurică să se agraveze și să apară oligoanuria.

Scanned with OKEN Scanner

Patogeneza leziunilor renale datorate aminoglicozidelor este neclară, dar mecanismele implicate au fost mult studiate, mai ales în ceea ce privește gentamicina. Aminoglicozidele sînt filtrate fără modificare la nivelul glomerulului, iar o fracțiune redusă din doza administrată se acumulează în corticala rinichiului, unde concentrația poate fi de 20 de ori mai crescută decît concentrația serică normală. Aminoglicozidul acumulat în țesutul renal se excretă în urină timp îndelungat, chiar la cîteva săptămîni după administrare. Într-o mică măsură aminoglicozizii sînt reabsorbiți la nivelul tubilor contorți proximali printr-un proces de pinocitoză. Drogurile absorbite produc ulterior ruperea membranelor lizozomale, inhibă respirația mitocondrială și duc la eliberarea unor enzime toxice. Ar fi posibil ca modificările lizozomale să fie secundare, reprezentînd autofagocitoza altor organite și/sau a membranei plasmatice.

Manifestările de nefrotoxicitate ale aminoglicozidelor pot fi în mare măsură prevenite prin utilizarea lor în mod rațional.

Tratamentul preventiv are în vedere, în primul rînd, ca aminoglicozidele, de altfel foarte eficace terapeutic, să nu fie utilizate în cazuri unde pot fi aplicate alte antibiotice mai puțin nefrotoxice. Cînd sînt strict indicate vor fi administrate scurt timp, iar cînd sînt necesare în tratament prelungit se va efectua o strictă supraveghere renală. Este obligatoriu ca la toți bolnavii la care se începe un tratament cu aminoglicozide să fie cunoscută starea funcției renale deoarece în caz de insuficiență renală dozele administrate vor fi în mod corespunzător reduse și/sau se va prelungi intervalul de administrare. În mod normal timpul de înjumătățire (T 1/2) al majorității aminoglicozidelor este de aproximativ 3 ore. Prelungirea intervalului dintre dozele administrate se face la un număr de ore corespunzător cu un multiplu al concentrației creatininei serice, valabil în raport cu aminoglicozidul luat în considerare (tabelul 7). Tratamentul preventiv va urmări și depistarea precoce a semnelor de nefrotoxicitate, înainte de a se instala scăderea filtrației glomerulare. În acest scop vor fi luate măsurile: urmărirea concentrației serice a aminoglicozidului în cursul tratamentului; monitorizarea creatininei serice, deoarece creșterea creatininei are aceeași semnificație „de alarmă", ca și creșterea concentrației serice a antibioticului; monitorizarea osmolalității urinare și a concentrației urinare a creatininei; determinarea zilnică a enzimelor urinare; căutarea proteinuriei tubulare; depistarea precoce a apariției cilindruriei; restricția dietetică de proteine în zilele care preced terapia, ca și în cursul administrării acesteia, măsură care diminuă în mod remarcabil nefrotoxicitatea; evitarea utilizării concomitente a unor droguri nefrotoxice; evitarea depleției volemice prin furosemid sau alte diuretice de ansă.

În practică este recomandabil să se urmărească nu numai volumul urinar, dar și semnele de deshidratare extracelulară, deoarece aceasta din urmă poate stimula eliberarea de angiotensină, agravînd deficitul funcțional produs de leziunea tubulară.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul curativ. Prima și cea mai importantă măsură terapeutică este *suprimarea administrării aminoglicozidului*, cînd apar semne de nefrotoxicitate. Concomitent se va restabili echilibrul volemic și se vor înlocui eventuale pierderi de sodiu, potasiu, magneziu, calciu și glucoză. La bolnavii cu oligurie persistentă este recomandabilă administrarea în perfuzie de Dopamină în doze mici. În cazul cînd oliguria nu răspunde favorabil se poate încerca administrarea de Manitol sau Furosemid. Este preferabil însă să se normalizeze volumul lichidelor extracelulare decît să se crească diureza în mod artificial. Dacă tabloul clinic al insuficienței renale este complet instalat se va efectua terapia cunoscută, inclusiv, la nevoie, aplicarea hemodializei, care se poate încerca în caz de supradozaj masiv cu aminoglicozizi. Deși dializa poate uneori să sustragă cantități mari de antibiotice și să le reducă concentrația serică, nu este sigur că prin aceasta este influențată și evoluția clinică datorită acumulării și fixării importante de aminoglicozizi la nivelul rinichiului.

9.1.2. Cefalosporine

Grup important de antibiotice cefalosporinele sînt asemănătoare chimic cu penicilinele. Calea de eliminare predominantă este rinichiul, ele fiind excretate prin filtrare și excreție, probabil la nivelul tubului contort proximal în celulele epiteliale tubulare unde concentrația lor intracelulară este crescută. Cefalosporinele sînt potențial nefrotoxice, dar nefrotoxicitatea diverselor cefalosporine este diferită, fiind însă mult mai scăzută decît a aminoglicozidelor. Histologic ele pot produce atît leziuni tubulare proximale asociate cu insuficiență renală acută, cît și nefrită interstițială acută similară celei de hipersensibilizare, dar în care imunofluorescența este negativă, și în care nu este sigură producerea de anticorpi. Nefrotoxicitatea este legată de dozele administrate și apare mai frecvent după cefaloridină. S-a arătat că toxicitatea renală este datorată polimerizării unor compuși toxici ai cefaloridinei datorită concentrației crescute la nivel renal, asociată cu fixare la nivelul epiteliului tubular. Leziunile se produc mai ales la nivelul marginii „în perie" și duc la necroză celulară de coagulare. Deși administrarea de scurtă durată nu este urmată de alterarea funcției renale, este preferabil ca utilizarea acestui antibiotic să fie evitată în special la bolnavii cu deficit funcțional renal.

Cefalotina și cefalosporinele analoge introduse recent în practică (cefotxim, cefamandol, cefamixină și cefaxitină) au o toxicitate mai redusă, dar pot apare leziuni tubulare sau interstițiale în caz de dozaj excesiv și, în special, cînd există factori de risc asociați (vîrstă înaintată, afecțiuni renale preexistente, hipersensibilizare alergică, utilizare concomitentă a altor nefrotoxice — aminoglicozide și diuretice — și depleție de volum). *Clinico-biologic* toxicitatea cafelosporinelor se manifestă prin proteinurie, cilindrurie, hematurie și scăderea funcției renale

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 7

Modificarea posologiei aminoglicozidelor uzuale în insuficiență renală
(modificat după Anderson și colab., 1976, Cheigh și Reidenberg, 1981)

	Gentamicină	Kanamicină	Amikacină	Tobramicină	Streptomicină
Doza inițială	1—2 mg/kg/zi	7 mg/kg/zi	5—7,5 mg/kg/zi	1 mg/kg/zi	1 g/zi
Cl_{cr} = 80—60 ml/min	1—1,5 mg/kg/8 h	7 mg/kg /1/3 din T 1/2 (T 1/2 = = $Cr_s \times 3$)	6 mg/kg/12 h	1—1,5 mg/kg ($Cr_s \times$)6 h	Idem
Cl_{cr} = 50—30 ml/min	0,5—0,8 mg/kg/ ($Cr_s \times 4$ h)	Idem	5 mg/kg/12 h	Idem	Idem
Cl_{cr} = 30—10 ml/min	0,5 mg/kg/12 h	0,25 g/24 ore 0,25 g/48 ore la Cl_{cr} sub 10	2 mg/kg/12 h	Idem	0,5—1 g/2—3 zile la Cl_{cr} sub 8
Cl_{cr} sub 5 ml/min	0,3 mg/kg/12 h	7 mg/kg/5—7 zile	1 mg/kg/12 h	0,1 mg/kg/8 h	0,5 g/3—4 zile

Scanned with OKEN Scanner

de intensitate variabilă. Aceasta poate lua tabloul unei insuficiențe renale acute oligurice sau neoligurice. Din punct de vedere *terapeutic* sînt utile măsurile preventive menționate la aminoglicozide, iar tratamentul curativ este similar. Profilactic s-a recomandat și utilizarea de probenecid pentru blocarea secreției tubulare și prevenirea acumulării la nivelul epiteliului tubular.

9.1.3. Polimixine

Acest grup care cuprinde Polimixina B și Polimixina A (Colistimetatul) are o nefrotoxicitate a cărei incidență este legată de doză, mai ales cînd aceasta depășește 3 mg/kg/zi. Pot apare însă accidente renale și la doze mai mici atunci cînd există un deficit funcțional renal preexistent sau se asociază eventuali factori de risc. *Histologic* polimixinele produc leziuni epiteliale tubulare degenerative; *clinic* proteinurie și cilindrurie, iar *funcțional renal* disfuncții ale transportului tubular. În unele cazuri se asociază și scăderea filtrației glomerulare și se produce o insuficiență renală acută care, uneori, poate fi ireversibilă. Tratamentul este similar celui aplicat în nefrotoxicitatea prin aminoglicozide.

9.1.4. Tetracicline

În general tetraciclinele sînt lipsite de nefrotoxicitate, dar au mai multe efecte renale secundare care pot apare atît la indivizii sănătoși, cît și la cei cu insuficiență renală. Cel mai adesea se observă creșterea sau agravarea azotemiei produsă de efectul antianabolic al tetraciclinei care împiedică încorporarea aminoacizilor în proteine. Acest efect se traduce prin creșterea ureii sanguine în timp ce creatinina serică rămîne, de regulă, stabilă. În plus, tetraciclinele pot duce la creșterea excreției renale de sodiu și apă atît la sănătoși, cît și în insuficiența renală, care poate antrena depleția volumului intravascular, diminunarea fluxului sanguin și scăderea filtrației glomerulare. La bolnavii care prezintă o depleție volemică extracelulară importantă și/sau insuficiență renală există un risc crescut de apariție a unei insuficiențe renale. Deteriorarea funcției renale poate fi foarte gravă la bolnavii cu nefropatii preexistente, ducînd chiar la moarte în insuficiență renală terminală. Doxiciclina poate să fie asociată cu un efect mai puțin marcat asupra metabolismului azotat decît celelalte tetracicline și se elimină nemodificată, în caz de insuficiență renală cronică. Deși în general nu produce exacerbarea insuficienței renale și poate fi recomandată la nevoie s-au observat totuși și cazuri rare de agravare a unei insuficiențe renale preexistente. Dimetilclortetraciclina (Demeclociclina) poate produce leziuni tubulare, deseori cu apariția unui diabet insipid nefrogen, dependent de dozele administrate, dar care este, de obicei, reversibil. Leziunile apar prin inhibarea producerii și acțiunii AMP-ului ciclic. Terapeutic este necesară îndepăr-

Scanned with OKEN Scanner

tarea antibioticului și o rehidratare corespunzătoare. Minociclina poate produce nefrită interstițială acută. Tetraciclinele expirate pot cauza un sindrom Fanconi, de regulă, reversibil, datorat produșilor de degradare ai tetraciclinei, în special anhidro-4-tetraciclina. Sindromul Fanconi se traduce prin proteinurie, acidoză, aminoacidurie, fosfaturie și pierderi de potasiu. Ca tratament este necesară suspendarea imediată a tetraciclinei. În cazuri mai rare, mai ales la gravide, administrarea i.v. se poate complica cu insuficiență renală acută neoligurică, asociată cu degenerescența acută a ficatului și pancreatită acută, ducînd deseori la moarte.

9.1.5. Alte antibiotice

Sînt descrise leziuni tubulare și după administrarea altor antibiotice, în special a bacitracinei a cărei nefrotoxicitate puternică face contraindicată administrarea sa pe cale generală, deoarece produce necroze tubulare, pe lîngă leziunile glomerulare. Alte antibiotice, potențial nefrotoxice, sînt Viomicina, Capreomicina și Vancomicina. Amfotericina B utilizată în infecții fungice sistemice severe, cu risc vital, are o nefrotoxicitate importantă, care survine în majoritatea cazurilor. Histologic pot apare leziuni de necroză celulară la nivelul tubilor proximali și distali. Leziunile tubulare sînt asociate în mod caracteristic cu nefrocalcinoză și depozite de calciu în tubi și interstițiu. Acțiunea nefrotoxică inițială constă în alterarea permeabilității membranelor apicale ale celulelor tubulare ducînd la deficitul excreției de ioni de hidrogen și la creșterea pierderilor urinare de potasiu. Afectarea nefronului distal se traduce prin acidoză tubulară renală de tip distal, asociată cu hipokaliemie, iar afectarea tubului proximal se poate manifesta prin uricozurie și fosfaturie crescute. Se observă și alterarea capacității de concentrație cu diabet insipid nefrogen care poate fi reversibil. În caz de administrare prelungită și în doze mari se poate constata scăderea progresivă a filtrației glomerulare și insuficiență renală acută prin necroză tubulară cu evoluție ireversibilă. *Tratamentul preventiv* constă în monitorizarea semnelor de afectare renală (cilindrurie, hematurie, creșterea *p*H-ului urinar în probe recoltate dimineața, scăderea capacității de concentrație, creșterea creatininei serice) și întreruperea administrării sau diminuarea dozelor la primele semne de nefrotoxicitate. Paralel se va asigura menținerea echilibrului hidric și electrolitic. Miconazolul (Daktarul) are o nefrotoxicitate mai redusă, dar în administrarea i.v. poate produce disfuncție tubulară, tradusă mai ales prin hiponatriemie.

9.1.6. Peniciline

Tratamentul cu peniciline poate fi asociat cu afectare renală variată, prin glomerulonefrită, vasculită sau nefrită tubulo-interstițială. Aceste leziuni pot fi izolate sau asociate. Toate antibioticele din grupul penicilinе-

Scanned with OKEN Scanner

lor, dar mai ales meticilina, pot produce *nefrită interstițială acută*, o formă particulară de NTI prin hipersensibilizare imunologică.

Nefrita interstițială acută medicamentoasă (NIA). Apariția NIA poate fi întîlnită în cursul tratamentului obișnuit, dar deseori reacția de hipersensibilizare survine cu ocazia unor doze mari aplicate intermitent sau la reluarea terapiei după o întrerupere de timp variabilă (săptămîni, luni sau ani). *Etiologia* este variată: peniciline (în special meticilină și ampicilină, carbecilină, penicilină G, nafcilină, oxacilină, amoxicilină); alte antibiotice (rifampicină, cefalosporine, polimixine, eritromicină, cloramfenicol, cloxacilină, dicloxacilină, ticarcilină și asocierea de lincomicină cu gentamicină); sulfamide, cotrimoxazol, acid paraaminosalicilic; antiinflamatoare nesteroidiene (indometacină, fenoprofen, acid mefenaminic, fenilbutazonă); medicamente diverse (diuretice tiazidice, furosemid, alopurinol, antipirină, azatioprină, captopril, cimetidină, clofibrat, glafenin, fenazon, fenindion, fenitoin, sulfinpirazonă); unele metale (cadmiu, bismut).

Morfopatologie Macroscopic, rinichii sînt măriți de volum, iar *microscopic* se constată edem interstițial și infiltrat difuz cu limfocite (mai ales limfocite T), plasmocite, monocite și deseori eozinofile. Leziunile interstițiale pot fi asociate cu alterații tubulare proximale, de diverse grade. Afectarea tubulară este, de obicei, discretă, dar uneori este mai severă cu dilatația tubilor și apariția, ocazional, de cilindri în lumen, atrofie tubulară sau chiar necroză tubulară acută.

Clinico-biologic. Debutul este deseori marcat prin manifestări generale tipice de hipersensibilizare asemănătoare cu cele din boala serului: febră, erupție urticariană, artralgii, hipotensiune arterială, eozinofilie sanguină, trombocitopenie și uneori semne de hemoliză și afectare hepatică (icter). Manifestările renale sînt, uneori, foarte reduse traducîndu-se doar prin semne de disfuncție tubulară discretă sau anomalii de transport tubular. Acestea pot fi însă asociate cu hematurie, cilindrurie și leucociturie. Este caracteristică posibilitatea instalării unei insuficiențe renale acute de tip oliguric sau neoliguric. *În serul sanguin* s-au evidențiat în unele cazuri anticorpi împotriva agentului medicamentos în cauză, iar testul inhibiției migrației macrofagelor poate fi pozitiv. *În urină* este importantă decelarea de eozinofile, *eozinofiluria* fiind în NIA criteriu diagnostic valoros, ca și constatarea unei proteinurii de tip tubular (în special cu beta-2-microglobulină) și fixarea crescută de galiu 67 (Ga^{67}).

Evoluția NIA medicamentoasă este, în general, favorabilă, ducînd la vindecare spontană dacă se întrerupe administrarea drogului. În rare cazuri, mai ales dacă persistă expunerea la medicamentul în cauză, insuficiența renală oligurică se prelungește și poate rămîne un deficit funcțional renal important. În astfel de cazuri se constată histologic leziuni ireversibile, cu fibroză interstițială progresivă. Evoluția poate fi agravată de prezența unor leziuni renale preexistente.

Scanned with OKEN Scanner

Forme clinice particulare de NIA medicamentoasă

— O formă particulară este caracterizată prin *asocierea unei NIA tipice cu o proteinurie marcată și sindrom nefrotic.* Clinic există deosebiri față de alte NIA prin debutul insidios la un interval mult mai prelungit de la expunere la drog (cîteva luni, un an sau chiar mai mult), febra și erupția cutanată apar inconstant, iar eozinofilia periferică lipsește. Este caracteristică instalarea progresivă a *edemelor,* asociate cu *insuficiență renală* legată de leziunea interstițială. Morfopatologic sînt prezente modificările tipice tubulo-interstițiale, dar, în plus, în microscopia electronică apare o leziune glomerulară caracterizată prin fuziunea proceselor podocitare. Această formă clinică se observă în special după antiinflamatoare nesteroidiene (fenilbutazonă, indometacină, fenoprofen, naproxen, sulindac și acid mefenaminic.).

— O altă formă clinică particulară de NIA prin hipersensibilizare medicamentoasă este cea care apare după *utilizarea prelungită a unor diuretice*: clortalidon și hidroclorotiazidă asociată cu triamteren și furosemidă. Față de NIA tipică prin hipersensibilizare medicamentoasă, această formă clinică se deosebește prin apariția după expunere relativ îndelungată la medicamentul în cauză, debutul clinic mai insidios, cu absența aparentă a febrei și rashului, dar cu prezența eozinofiliei. Morfopatologic se găsesc leziuni tubulo-interstițiale similare formei tipice, asociate însă cu fibroză interstițială cronică mai accentuată.

Tratamentul NIA prin hipersensibilizare medicamentoasă constă în mod obligatoriu în suprimarea administrării drogului în cauză, paralel cu terapia convențională a insuficienței renale acute care la nevoie necesită și aplicarea dializei. În unele cazuri este indicată administrarea de corticosteroizi. (Prednison), deși nu există date suficiente care să confirme eficacitatea acestei metode terapeutice.

9.1.7. Antituberculoase

Rifampicina poate da manifestări de nefrotoxicitate cu insuficiență renală acută de gravitate variabilă. Aceasta este produsă în rare cazuri prin leziuni tubulare, dar deseori este cauzată de o NIA prin hipersensibilizare imunoalergică (reacție sistemică la complexe antigen-anticorp). Evoluția NIA după rifampicină poate fi agravată de prezența leziunilor preexistente de tuberculoză renală. Etambutolul poate produce rareori o NIA cu insuficiență renală acută, de regulă, reversibilă; uneori produce *hiperuricemie* prin scăderea clearance-ului acidului uric. Acidul paraaminosalicilic poate fi uneori cauza unei NTI asociată cu manifestări alergice și poate cauza hipokaliemie. Izoniazida poate produce acidoză lactică. Viomicina și capreomicina sînt potențial nefrotoxice și pot produce proteinurie, hematurie, cilindrurie și insuficiență renală acută, care survine în primele săptămîni de tratament și sînt reversibile.

Scanned with OKEN Scanner

9.1.8. Antiinflamatoare nesteroidiene

Drogurile antiinflamatoare nesteroidiene includ mai multe grupe: salicilaţi, acizi acetici, acizi propionici, fenamaţi, pirazoloni, oxicami. Aceste medicamente au eficacitate diferită şi efecte secundare variate; au capacitatea comună de a inhiba sinteza prostaglandinei din acid arahidonic, blocînd ciclooxigenaza şi pot produce sindroame clinice legate de intervenţia asupra prostaglandinei. Cel mai frecvent apare *insuficienţa renală funcţională* reversibilă şi, rareori, *hipoaldosteronism hiporeninemie*, în relaţie cu prostaglandina, ca şi o *acţiune inadecvată la nivel renal al hormonului antidiuretic*; pot produce şi *nefrită interstiţială asociată cu sindrom nefrotic*; poate apare o *insuficienţă renală asociată cu necroză papilară* legată de aceste droguri şi de abuzul de analgezice.

1. **Insuficienţa renală funcţională** reprezintă efectul renal advers cel mai frecvent întîlnit după administrarea antiinflamatoarelor nesteroidiene. Această insuficienţă renală se caracterizează prin scăderea volumului urinar şi creşterea în greutate, creşterea rapidă a concentraţiilor serice ale ureii şi creatininei, asociată, uneori, cu creşterea K^+ seric. Acest sindrom este, de obicei, reversibil în 24—72 ore, după întreruperea medicaţiei. Insuficienţa renală survine mai ales în condiţii clinice în care există tulburări hemodinamice şi boli renale preexistente. Evoluţia este favorabilă, insuficienţa renală fiind, de obicei, rapid reversibilă, dar continuarea terapiei poate agrava insuficienţa renală, necesitînd aplicarea hemodializei. Factori de risc frecvenţi sînt: vîrsta înaintată, boala aterosclerotică, tratamentul diuretic concomitent şi artrita gutoasă acută.

2. **Hipoaldosteronismul hiporeninemic şi acţiunea inadecvată a ADH-ului.** Prostaglandinele (PG) pot stimula producţia de aldosteron prin eliberare de renină. Inhibiţia sintezei PG renale prin antiinflamatoare nesteroidiene poate cauza o scădere a activităţii reninei plasmatice şi să ducă la hipoaldosteronism hiporeninemic însoţit de hiperkaliemie.

PG pot avea şi un efect antagonic major asupra acţiunii ADH, la nivelul rinichiului, iar blocarea acestui efect poate duce la retenţie de apă şi hiponatriemie. Au fost relatate astfel de cazuri cu hiponatriemie acută după administrarea de antiinflamatoare.

3. **Nefrita interstiţială acută cu sindrom nefrotic.** Antiinflamatoarele nesteroidiene pot cauza nefrită interstiţială prin hipersensibilizare medicamentoasă. NIA are caracterele tipice de hipersensibilizare (febră, rash cutanat, eozinofilie sanguină, eozinofilurie, proteinurie, hematurie şi un deficit funcţional renal de intensitate variabilă). Astfel de cazuri de NIA cu hipersensibilizare tipică sînt rare, dar au fost descrise după fenilbutazonă, tolmetin, zomepirac, indometacină şi diflunisal. Un aspect particular al NIA după aceste droguri este asocierea cu sindrom nefrotic şi insuficienţă renală acută. Manifestările clinice sînt cele ale unui sin-

Scanned with OKEN Scanner

drom nefrotic, cu hipertensiune arterială asociate, uneori, cu insuficiență renală prezentă la aproximativ 75% din pacienți, în timp ce manifestările de hipersensibilizare (febra, rashul, eozinofilia) sînt rare (10%). *Patogeneza* nu este precizată. Este posibil un efect toxic direct asupra celulelor epitaliale glomerulare și asupra celulelor tubulare și efecte ischemice datorate inhibiției prostaglandinei. A mai fost implicat un mecanism imun celular. Inhibiția sintezei PG ar permite o activitate necontrolată a limfocitelor T, ceea ce ar duce la producția crescută de limfokine și la o reacție de hipersensibilizare întîrziată. În plus, limfocitele T eliberează și un factor de permeabilitate vasculară, care ar explica apariția proteinuriei. În acest sens pledează, în unele cazuri, prezența aproape exclusivă de limfocite la nivelul infiltratului celular interstițial. Dintre limfocitele B, 90% ar fi celule purtătoare de IgE. *Prognosticul* este favorabil. În majoritatea cazurilor manifestările renale dispar în maximum 2—3 luni, chiar în cazuri la care a fost necesară aplicarea dializei. *Corticoterapia* în doze mari nu are o eficacitate verificată. Tratamentul cu corticosteroizi ar fi recomandabil la cazurile care la biopsia renală arată o inflamație interstițială importantă sau la care insuficiența renală nu se ameliorează după întreruperea administrării drogului antiinflamator care a produs nefropatia.

9.1.9. Metale grele

Numeroase metale pot produce efecte nefrotoxice prin acțiune toxică directă sau prin mecanism imunologic. În general, nefrotoxicitatea poate fi atribuită capacității lor de a reacționa cu grupări sulfhidrilice. Sindroamele clinice care pot apare sînt diverse. Rareori survine o nefrită interstițială acută și deseori alterații tubulare acute, datorate fixării selective a metalului respectiv la nivelul tubului proximal. Anomaliile tubulare pot fi asociate cu: necroză tubulară acută tradusă prin insuficiență renală acută; disfuncție tubulară proximală generalizată (sindrom Fanconi), cu proteinurie de tip tubular; nefropatie interstițială cronică.

Plumbul poate cauza manifestări de nefrotoxicitate atît în intoxicațiile acute, cît și în cele cronice. *Intoxicația acută* este frecventă și survine, în special, la copii. Sursele intoxicației sînt mai ales vopselele cu plumb și contaminarea apei, a alimentelor sau a unor instrumente. Manifestările renale sînt deseori reduse, fiind mascate de cele generale (colica, anemia, nevrita periferică, encefalopatia cu nevrită optică). Histologic este caracteristică degenerescența tubulară proximală cu incluzii intranucleare eozinofile care conțin grupări sulfhidrilice. Aceste celule tubulare pot fi decelate în urină. Nefropatia saturnină acută se traduce frecvent prin proteinurie moderată cu cilindrurie și manifestări de sindrom Fanconi (glicozurie, aminoacidurie). În cazuri mai severe apare și retenție azotată. Semnele renale sînt, de obicei, reversibile

Scanned with OKEN Scanner

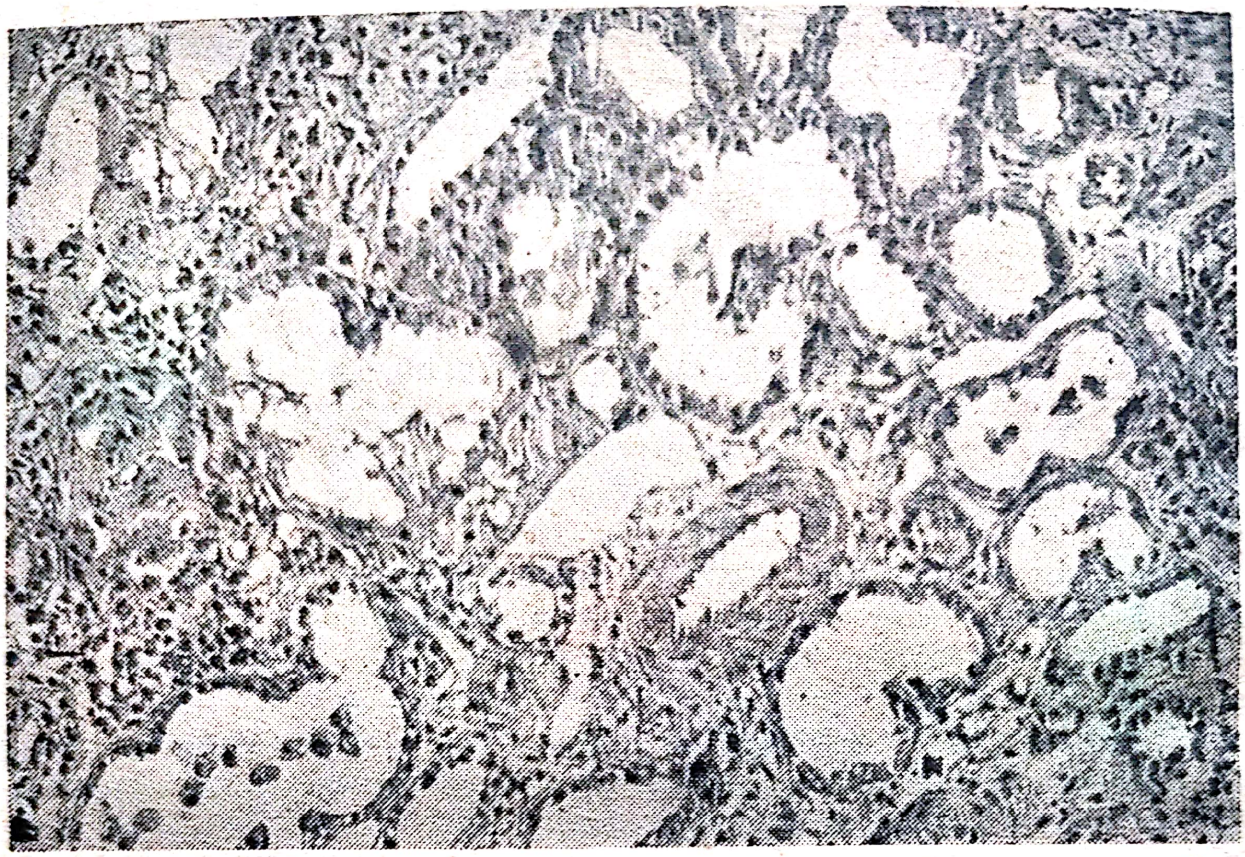


Fig. 61 — Dilatări și atrofii tubulare cu fibroză interstițială și moderat infiltrat inflamator cronic

prin regenerarea celulelor epiteliale tubulare proximale. Rareori evoluează către o nefrită tubulo-interstițială cronică. *Intoxicația cronică* poate surveni după expuneri profesionale sau accidente repetate cu vopsele, benzină și alcool preparat în vase conținînd plumb. *Morfopatologic* rinichii sînt uniform micșorați bilateral și granulari, iar histologic domină atrofia și dilatația tubulară cu fibroză interstițială, asociată cu infiltrat celular cronic redus (fig. 61). În mod secundar apar leziuni vasculare importante cu proliferarea intimei și degenerescența hialină a mediei, precum și alterații glomerulare de tipul glomerulosclerozei. La nivelul celulelor tubului proximal se observă incluzii intranucleare, care apar în microscopia optică, sub forma unor mase hialine, eozinofile, de volum inegal. Aceste incluzii nucleare au fost considerate drept patognomonice NTI cronice saturnine, dar s-a constatat că ele nu apar decît în cursul primilor ani după expunerea la plumb. *Tabloul clinic*. Nefropatia saturniană cronică este, de obicei, latentă din punct de vedere clinic, iar manifestările extrarenale (colica saturniană, encefalopatia, anemia, polinevrita) pot masca semnele de atingere renală. Primele semne sînt ale unui deficit funcțional renal, reflectat de creșterea ureii și creatininei serice și de scăderea filtrației glomerulare; apare și proteinurie redusă, modificări ale sedimentului urinar (cilindrurie), glicozurie, aminoacidurie și diminuarea fluxului sanguin renal. NTI saturnină cronică se însoțește deseori de hiperuricemie excesivă, asociată cu reducerea excreție

Scanned with OKEN Scanner

renale a uraților, în raport cu gradul de alterare a funcției renale. Anomalia este datorată mai mult creșterii reabsorbției acidului uric și mai puțin diminuării secreției acestuia. Hiperuricemia se asociază în 30% din cazuri cu manifestări clinice de gută („guta saturnină"), în timp ce la bolnavi cu insuficiență renală de alte cauze la nivele comparabile ale uricemiei manifestările clinice de gută sînt rare. În plus, NTI saturnină cronică poate prezenta și alte semne de disfuncție tubulară (pierdere de sare, acidoză, hiperkaliemie), tulburări care sînt mai marcate decît în alte nefropatii la același grad de severitate al insuficienței renale. Aceste anomalii, ca și diminuarea clearance-ului acidului uric, sînt consecința efectului de inhibiție al plumbului asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, scăderea consecutivă a volumului lichidelor extracelulare ducînd la instalarea unui hipoaldosteronism hiporeninemic. O altă particularitate a NTI saturnine cronice este asocierea sa în unele cazuri cu hipertensiunea arterială, mai ales la adulți. *Diagnosticul* nefropatiei saturnine cronice este de multe ori dificil în practică, deoarece proteinuria lipsește sau este foarte redusă, sedimentul urinar poate fi normal, iar în urină se poate constata doar uneori o excreție crescută de plumb. Diagnosticul poate fi însă suspectat pe baza semnelor de afectare predominent tubulară și pe creșterea excreției urinare de coproporfirină, urobilinogen și acid delta-aminolevulinic (ALA). Determinarea excreției ALA poate reprezenta un test diagnostic util: valorile peste 5 mg/l indică suspiciunea intoxicației cu plumb, iar peste 10 mg/l o confirmă. Evidențierea excreției urinare crescute de plumb după administrarea unei doze standard de Ca-EDTA, ca și creșterea conținutului în plumb la nivelul oaselor, pot confirma diagnosticul. Biopsia renală poate confirma diagnosticul prin evidențierea incluziilor intranucleare caracteristice în celulele tubulare renale. *Tratamentul* NTI saturnine constă în primul rînd în întreruperea expunerii la plumb. În intoxicația acută se poate aplica o terapie care crește eliminarea plumbului prin administrarea de substanțe chelatoare, cel mai eficace fiind Ca-EDTA pentru o perioadă de 5—7 zile consecutive, cu o doză maximă de 50 mg/kg/zi. Se utilizează 1 g Ca-EDTA în 250 ml ser fiziologic administrat i.v., în decurs de 2 ore fără să se depășească 1 mg/min. Dozele mai mari și administrarea mai rapidă pot fi asociate cu producerea unor leziuni de necroză tubulară acută. În cazuri avansate cu insuficiență renală și scăderea de peste 50% a filtrației glomerulare, doza de Ca-EDTA și rata de perfuzie vor fi reduse proporțional cu nivelul creatininei. Creșterea excreției de plumb se mai poate realiza prin administrare de citrat de sodiu sau BAL. În nefropatia saturnină cronică s-ar putea solubiliza plumbul din depozitele tisulare, inclusiv din rinichi, prin administrarea de acid ascorbic, asociat cu fosfat de calciu sub forma unei soluții (500 mg acid acsorbic și 120 mg fosfat de calciu în 250 ml apă). Soluția se va administra de 2 ori pe zi, dimineața și seara, ingestia făcîndu-se dintr-o dată. Eficacitatea acestei scheme terapeutice este dovedită de negati-

Scanned with OKEN Scanner

varea testului ALA. Este necesar și tratamentul hipertensiunii arteriale și al gutei, ca și tratamentul simptomatic al insuficienței renale cronice.

Cadmiu. Expunerea profesională sau, mai rar, poluarea mediului prin cadmiu poate fi o cauză de NTI toxică. *Intoxicația acută* și severă se produce deseori pe cale respiratorie și poate duce la o NTI acută, asociată cu leziuni tubulare proximale, cu necroză tubulară, tradusă prin insuficiență renală acută sau uneori cu leziuni de necroză corticală. *Intoxicația cronică* se manifestă după mai mulți ani de expunere (10—25 ani), nefrotoxicitatea manifestîndu-se prin disfuncție tubulară renală, asociată cu sindrom Fanconi (aminoacidurie, glicozurie, proteinurie de tip tubular proximal cu excreție crescută de beta 2-microglobuline, lanțuri ușoare de imunoglobuline și lizozim). Rareori survine o acidoză tubulară renală și/sau alterarea capacității de concentrație. Histopatologic se constată atrofia și dilatarea tubilor proximali, asociate cu inflamație cronică și fibroză interstițială. În stadiile avansate ale NTI cronice după expunerea la cadmiu se constată o excreție crescută de calciu, fosfor și acid uric, iar la 25% din bolnavi se pot găsi calculi urinari. În cazurile avansate tabloul clinic este dominat de manifestări osoase (osteoporoză, osteomalacie, fracturi), uneori însoțite de hipercalciemie și creșterea fosfatazei alcaline serice în absența insuficienței renale sau hiperparatiroidismului. Evoluția spre insuficiență renală este rară la cei expuși profesional la cadmiu. A fost descris însă un sindrom extrem de grav, într-o zonă endemică din Japonia unde, prin contaminarea solului și cîmpurilor de orez cu cantități mari de cadmiu, a apărut o NTI cu insuficiență renală cronică, asociată cu osteomalacie invalidantă și extrem de dureroasă (boala *itai-itai byo* sau *ouch ouch*). *Tratamentul* NTI prin expunere la cadmiu este, în esență, preventiv, evitîndu-se intoxicația profesională. Terapia cu agenți chelatori nu este încă bine evaluată, dar se știe că BAL este contraindicat deoarece complexul BAL-cadmiu este nefrotoxic. Acidoza tubulară și alte defecte tubulare trebuie tratate în mod corespunzător.

Cupru. Intoxicația *acută* cu săruri de cupru se întîlnește mai ales în tentative de suicid. În formele severe se constată degenerescență tubulară, cu insuficiență renală acută, la care contribuie și hemoliza, hemoglobinuria și starea de șoc. NTI *cronică* datorată cuprului poate fi observată la numeroși pacienți cu boală Wilson (ciroză hepato-lenticulară) la care se constată disfuncție tubulară proximală, asociată cu scăderea filtrației glomerulare și fluxului sanguin renal efectiv. Se poate găsi uneori un sindrom Fanconi cu proteinurie tubulară, aminoacidurie, fosfaturie, uricozurie și hipercalciurie marcată. Uneori există și disfuncție tubulară distală cu deficitul capacității de acidifiere urinară. Histopatologic se constată degenerescența gravă și hidropică a tubilor proximali, iar histochimic o creștere marcată a conținutului de cupru în rinichi. În microscopia electronică s-a găsit uneori un număr crescut

Scanned with OKEN Scanner

de corpusculi electrondenși în citoplasma subapicală a celulelor tubulare proximale și alterații structurale ale mitocondriilor. *Tratamentul* formelor acute este simptomatic și necesită, uneori, aplicarea dializei peritonale, hemodializa nefiind eficace. Tratamentul nefropatiei cronice este cel al bolii Wilson (reducerea cuprului alimentar și creșterea eliminării urinare de cupru prin administrarea de D-Penicilamină, 1—2 g/24h). Disfuncția tubulară renală se ameliorează după terapie, dar anomaliile funcționale reapar după întreruperea tratamentului.

Mercurul poate produce importante leziuni tubulo-interstițiale acute și cronice. Intoxicația severă cu compuși mercuriali poate produce simptome generale cu colaps circulator și insuficiență renală acută oligoanurică. Aceasta se instalează precoce, iar urina prezintă proteinurie, cilindri celulari, hematii și leucocite. Uneori apare glicozurie și aminoacidurie. Histologic se constată necroză tubulară acută, urmată de calcificarea frecventă a tubilor proximali necrotici. În raport cu severitatea leziunilor este posibilă vindecarea prin regenerarea celulelor tubulare (fig. 62, 63). *Tratamentul* este, în primul rînd, preventiv deoarece toxicitatea mercurului este considerabilă. În cazul ingestiei de săruri mercuriale se vor aplica spălături gastrice cu albuș de ou, lapte și cărbune medicinal. Se recomandă dimercaptopropanol (BAL) parenteral în doze mari și dializă precoce. Expunerea prelungită la clorură mercuroasă (Calomel) folosit ca laxativ poate duce la dezvoltarea unei

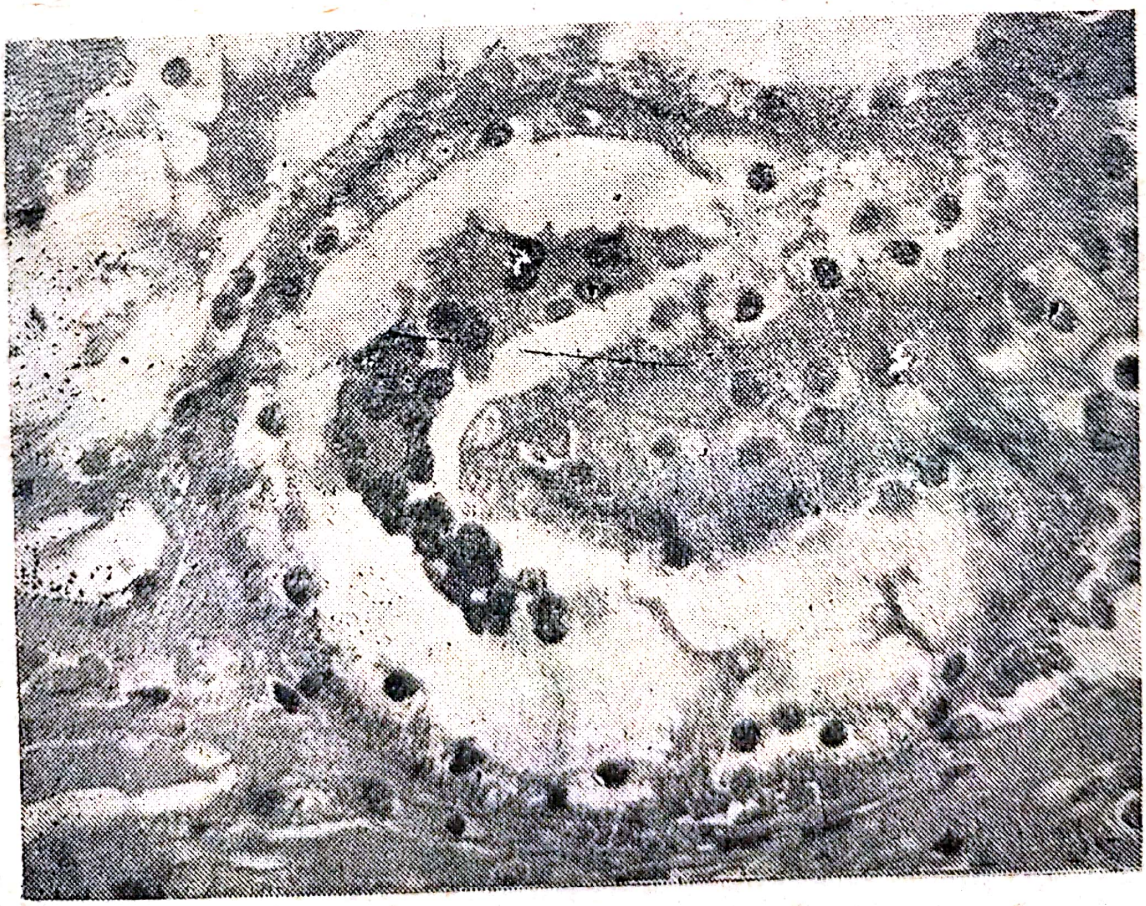


Fig. 62 — Calcificări în lumenul tubilor colectori

Scanned with OKEN Scanner

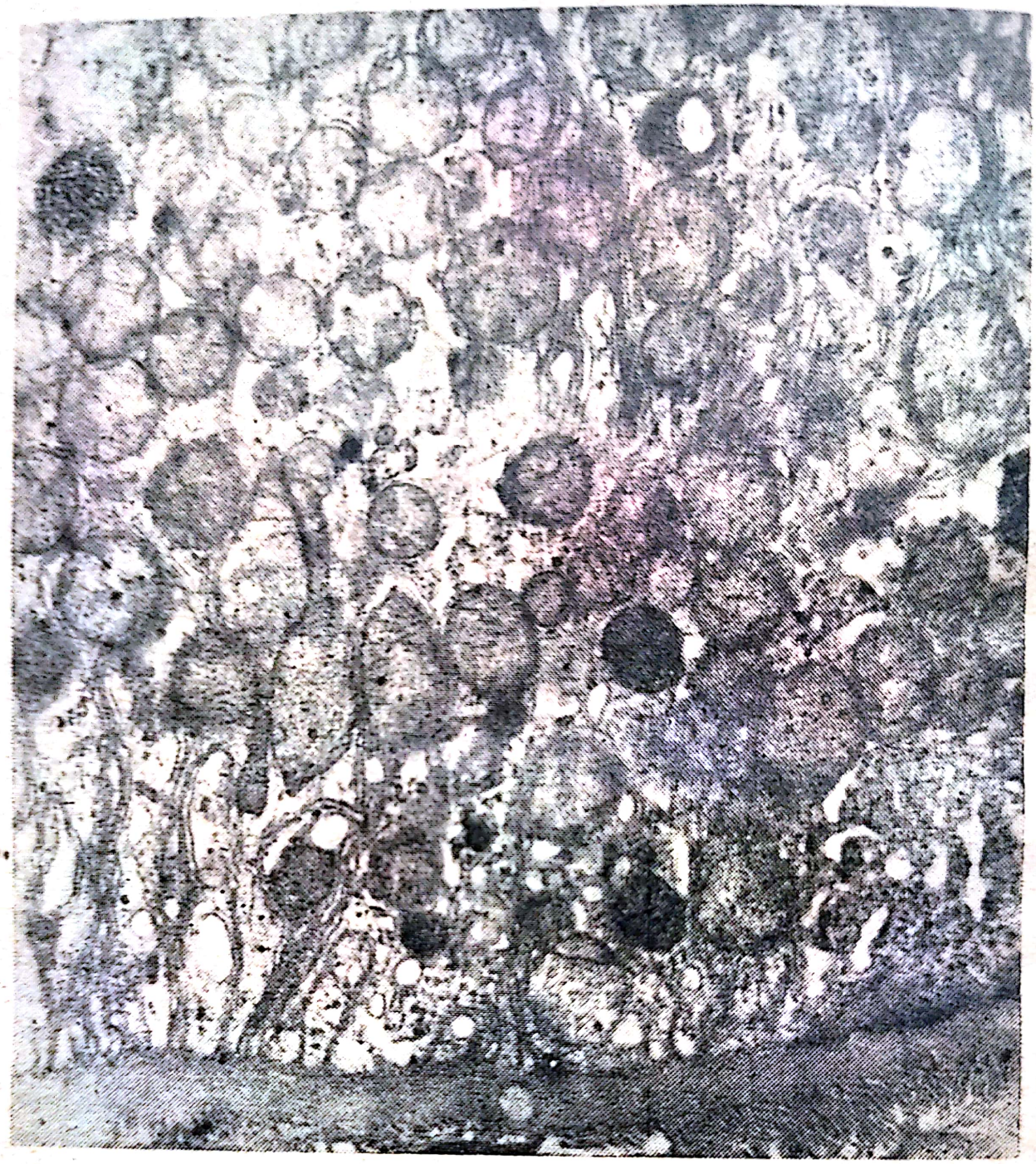


Fig. 63 — Granule dense de mercur printre mitocondriile nefrocitelor din tubul contort proximal. M.E. × 10 500

insuficiențe renale cronice asociată cu proteinurie moderată, sediment urinar sărac, anomalii tubulare, de tipul sindromului Fanconi (glicozurie, aminoacidurie și fosfaturie) și deficite de acidifiere tubulară atît proximală, cît și distală. Morfopatologic se constată atrofie tubulară moderată, mai accentuată la nivelul tubilor proximali și depozite pigmentare difuze de lipofuscină în citoplasma tubulară. În interstițiul cortical se constată și depozite dense de culoare neagră atît libere, cît și înglobate în macrofage. În microscopie electronică aceste depozite apar sub forma unor cristale fine lamelare.

Scanned with OKEN Scanner

Alte metale grele (bismut, crom, uraniu, beriliu, siliciu, litiu ş.a.) pot produce ocazional, în grade variate, diverse forme de disfuncţie tubulară renală asociată cu leziuni tubulo-interstiţiale. Leziunea tubulo-interstiţială renală produsă de *sărurile de litiu* aplicate în tratamentul psihiatric, în stări maniaco-depresive, a fost considerată în trecut drept rară, funcţională şi complet reversibilă. Date recente arată însă că manifestarea renală principală de nefrotoxicitate este *diabetul insipid nefrogen*, observat la 10—30% din pacienţii trataţi cu săruri de litiu sau chiar la 50% din bolnavii sub tratament cronic, la care concentraţia serică a litiului depăşeşte 1,5 mEq/l. Litiul inhibă adenil-ciclaza impiedicînd prin aceasta producerea de AMP ciclic indusă de ADH. Efectul pare să fie datorat unui răspuns scăzut al epiteliului canalelor colectoare la ADH. În majoritatea cazurilor diabetul insipid nefrogen evoluează favorabil după întreruperea tratamentului, dar, uneori, poate persista după cîţiva ani de zile, chiar la bolnavi la care concentraţiile serice în cursul tratamentului au fost sub 5 mEq/l. Litiul are de asemenea efecte asupra mecanismului de acidifiere renală, ducînd la o acidoză tubulară renală de tip incomplet. Tratamentul excesiv cu săruri de litiu poate fi asociat şi cu o *insuficienţă renală cronică*, datorată unei NTI cronice. Histologic se constată atrofie tubulară focală şi fibroză interstiţială. *Terapeutic* se va recomanda, ca profilaxie, evitarea dozelor toxice de litiu şi echilibrare hidro-electrolitică în cazul instalării diabetului insipid nefrogen.

9.1.10. Substanţe de contrast radiologice

Nefropatia după substanţe de contrast poate fi definită drept afectarea acută a funcţiei renale după expunerea la substanţe de contrast radiologic, în cazul în care sînt excluse alte etiologii ale afectării renale. Insuficienţa renală acută a fost constatată după administrarea orală, i. v. sau intraarterială. Incidenţa generală a nefropatiei este foarte redusă, dar la anumite grupe de pacienţi este foarte frecventă (peste 90%). Date recente sugerează că 10% din cazurile de insuficienţă renală se datorează substanţelor de contrast, fiind a 3-a cauză a insuficienţei renale în mediul spitălicesc şi depăşind frecvenţa insuficienţei renale după aminoglicozide. Compuşii de acid benzoic triiodat (diatrizoat, iotalamat şi metrizoat) utilizaţi mai mult în prezent au o nefrotoxicitate redusă. Aceşti compuşi sînt filtraţi în totalitate prin glomeruli şi nu sînt secretaţi sau reabsorbiţi la nivel tubular. La nivelul tubului contort proximal concentraţia lor creşte de 5 pînă la 100 de ori, faţă de cea a plasmei prin reabsorbţia sodiului şi apei. Incidenţa este, în general, redusă (0,1—0,5%), dar este mult crescută la bolnavii cu insuficienţă renală, precum şi la cei cu diabet zaharat, la care ajunge între 50 şi 90% din cazuri.

Scanned with OKEN Scanner

Factorii de risc sînt reprezentați de:

— *Nefropatii preexistente*. Principalul factor predispozant este prezența insuficienței renale. Pînă la 90% din cazurile de nefrotoxicitate apar la bolnavii cu insuficiență renală cu sau fără diabet zaharat.

— *Diabet zaharat*. Peste 50% din cazurile de nefrotoxicitate apar la diabetici și se însoțesc frecvent de insuficiență renală, în timp ce diabeticii cu funcție renală normală nu par să aibă un risc crescut. Dacă insuficiența renală este severă (creatinina serică peste 4,5 mg%) incidența ajunge aproape de 100% și poate fi inversabilă ducînd la insuficiență renală terminală și deces.

— *Dezhidratarea*, în momentul efectuării investigației radiologice, poate contribui la agravarea riscului apariției nefrotoxicității, în special la bolnavii cu insuficiență renală cronică.

— *Mielomul multiplu* reprezintă un factor de risc important, în special cînd există un deficit funcțional renal preexistent. Prognosticul este defavorabil deoarece insuficiența renală poate fi ireversibilă.

— *Alți factori asociați* pot fi: doza de substanță de contrast administrată; proximitatea căii de administrare față de rinichi; incidente tehnice; hipertensiunea arterială; staza și obstrucția fluxului urinar; proteinuria; angiopatia periferică; vîrsta peste 60 de ani.

Diagnosticul este suspectat cînd deteriorarea acută a funcției renale survine în strînsă corelație cu administarea unor substanțe de contrast. Manifestările nefrotoxicității apar, de regulă, după 24 de ore, creșterea creatininei serice fiind de 1 mg%, sau în decurs de 4—5 zile. Insuficiența renală poate fi oligurică sau neoligurică. Modificările sedimentului urinar nu sînt specifice și nu au valoare diagnostică. Pot fi constatate leucociturie, hematurie, cilindrurie (cilindri granulari sau epiteliali), urați amorfi și cristale de oxalat de calciu. Persistența unei nefrograme dense după 24 de ore poate reprezenta un indice diagnostic valoros, deși nu este specific. Un parametru foarte sensibil al toxicității tubulare a substanțelor de contrast radiologice este determinarea excreției urinare a alanin-aminopeptidazei (AAP) (enzimă a marginii „în perie" a celulelor tubulare), ca și măsurarea excreției urinare a beta-2-microglobulinei în urina de 24 de ore. Insuficiența renală are o evoluție ușoară, reversibilă și de scurtă durată. Creatinina serică tinde să crească în primele 24 de ore, ajungînd la maximum între 2 și 4 zile și revine la normal în 7—10 zile. În cazurile în care insuficiența renală se însoțește de oligurie, revenirea funcției renale poate fi doar parțială sau chiar ireversibilă. Afectarea renală pare să fie direct corelată cu gradul de creștere a creatininei serice în momentul efectuării explorării radiologice.

Patogeneza nu este bine cunoscută, dar pot interveni mai multe mecanisme: *toxicitatea tubulară directă* a substanțelor de contrast, sugerată de observații clinico-biologice și histologice; *ischemia renală* consecutivă modificărilor fluxului sanguin renal, morfologiei eritrocitelor (eliptocitoză și aglutinare) și capacității lor de transport a oxigenului,

Scanned with OKEN Scanner

ca și devierii intrarenale a fluxului sanguin din corticală în medulară; *obstrucția intratubulară* prin precipitarea de proteine, mai ales ale proteinei Tamm-Horsfall, cu formarea de cilindri hialini sau de cristale de acid uric (substanțele de contrast fiind uricozurice) și oxalat de calciu; *factori imunologici* reprezentați de reacțiile de hipersensibilizare care apar rareori după administrarea substanțelor de contrast, dar, care de obicei nu se asociază cu insuficiență renală. Dintre factorii patogenetici menționați cei mai importanți sînt toxicitatea directă și ischemia renală.

Tratamentul nefropatiei după substanțe de contrast nu este specific. Cel mai eficient tratament este cel preventiv prin evaluarea funcției renale (dozarea creatininei) înaintea explorării radiologice, cîntărindu-se beneficiul investigației și alegîndu-se eventual o altă metodă de explorare adecvată. La orice bolnav cu creatininemie serică peste 2 mg% se va administra ca tratament profilactic 500 ml Manitol 20%, la care se adaugă 100 mg Furosemid, pentru fiecare miligram creatinină serică. Perfuzia se începe cu 60 min. înaintea administrării substanței de contrast, cu un ritm de 20 ml/h, perfuzia fiind continuată în timpul explorării radiologice și timp de 6 ore după aceea. În caz de oligurie se va asocia glucoză 5% în 0,45% NaCl și 30 mEq în soluție KCl/l. În plus se va evita administrarea drogurilor nefrotoxice, a deshidratării anterioare și a dozelor excesive de substanțe de contrast. Tratamentul curativ este identic cu cel al altor cazuri de insuficiență renală: evitarea hipo- sau hipernatriemiei; reechilibrarea hidro-electrolitică; tratamentul hiperkaliemiei ș.a. Substanțele de contrast recent introduse pentru examinările radiologice au o osmolalitate mai redusă și o fixare mai mică a calciului, modifică mai puțin vasomotricitatea și au un efect redus asupra funcției renale.

9.1.11. Nefropatia analgezică

Această nefropatie reprezintă una din cele mai importante NTI cronice de origine toxică, deoarece într-un număr important de cazuri duce la instalarea insuficienței renale cronice terminale. Nefropatia se datorează abuzului de analgezice, în special a celor cu conținut crescut de fenacetină. *Etiologia.* Datele actuale arată că în producerea nefropatiei analgezice intervin, în primul rînd, fenacetina, acidul acetilsalicilic și acetaminofenul (paracetamolul), dar pot fi incriminate și alte analgezice (fenazona, amidopirina), precum și majoritatea antiinflamatoarelor nesteroidiene (fenilbutazona, acidul mefenaminic, indometacina, neproxenul ș.a.). Obișnuit în etiologia nefropatiei analgezice intervin combinații de mai multe analgezice, mai toxice decît aceleași droguri utilizate izolat. Doza minimă de analgezice consumate timp îndelungat, care poate duce la instalarea nefropatiei, nu este bine stabilită. Se consideră în general că există un *abuz analgezic* în cazul unei ingestii de cel puțin 2 kg de aspirină sau fenacetină, sub forma unei

Scanned with OKEN Scanner

combinații analgezice în timp de 3 ani sau mai mult. *Frecvența* nefropatiei analgezice este variabilă în raport cu structura și obiceiurile regionale ale populației, ca și cu criteriile diagnostice utilizate. Incidența cea mai crescută este întîlnită în unele țări din Europa (Elveția, Belgia, Suedia, RFG, Anglia) și în Australia. În numeroase centre de dializă și transplant nefropatia analgezică reprezintă o cauză importantă a insuficienței renale terminale (3—10% în Europa, SUA și Canada și 20% Australia).

Morfopatologie. Macroscopic, în cazurile avansate, rinichii sînt mici de volum și prezintă la suprafața lor cicatrici de mărime variabilă, separate de noduli de țesut cortical hipertrofiat. Pe suprafața de secțiune se văd, de regulă, papile necrotice, închise la culoare. *Microscopic* modificările structurale interesează predominant interstițiul și vasele renale. Inflamația interstițială cronică are caracter difuz la nivelul medularei și topografie focală în corticală. Modificarea cea mai importantă este atrofia și dilatația tubulară asociată cu fibroza interstițială. În interstițiu există un infiltrat inflamator limfo-plasmocitar mai discret în corticală decît în medulară (fig. 64). Leziunile de scleroză sînt asociate cu creșterea cantității de mucopolizaharide și a fibrelor de colagen. Arterele interlobulare și arteriolele prezintă diverse grade de sclerohialinizare și îngroșarea mediei, cu dedublarea fibrelor elastice. Uneori apar leziuni de nefroangioscleroză malignă. Membrana bazală a tubilor

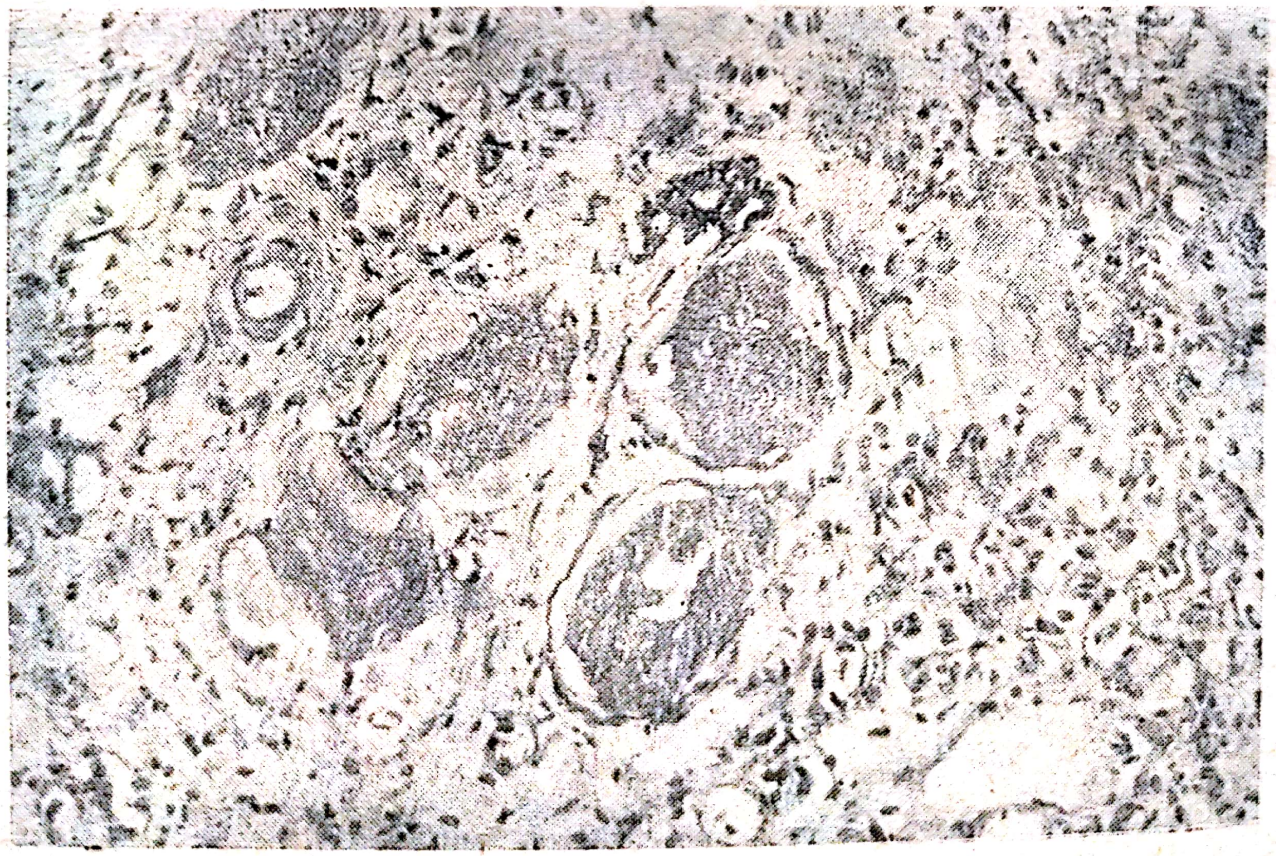


Fig. 64 — Fibroză difuză interstițială cu discret infiltrat limfoplasmocitar; atrofia tubilor și hialinizări glomerulare

Scanned with OKEN Scanner

și a capilarelor peritubulare apare îngroșată, mai ales la nivelul medularei. În stadiile avansate se produc rupturi ale membranelor bazale, însoțite de edem și infiltrat inflamator leucocitar peritubular. În epiteliul tubilor restanți se constată pigment hemosiderinic sau granule de pigment galben-brun de tip lipofuscinic. Glomerulii pot fi în parte hialinizați, dar alții au aspect normal. Mai apar aspecte de fibroză periglomerulară și leziuni de hialinoză segmentară și focală, iar alteori aspecte de glomerulită membranoasă tipică. Necroza papilară renală, frecvent întîlnită, interesează vîrfurile papilelor și medulara internă. În formele totale necroza interesează toate elementele medularei (ansele Henle, *vasa recta*, celulele interstițiale și tubii colectori). Zonele de țesut necrozat pot prezenta calcificări. *Patogeneza*. Mecanismele patogenetice pot fi toxice sau ischemice. *Acțiunea toxică* se datorează în parte transformării drogurilor analgezice în produși intermediari de către enzimele microzomale. Există o relație bine dovedită între abuzul de analgezice și apariția nefropatiei. Leziunile cele mai precoce se constată la nivelul vîrfului anselor Henle și vaselor recta, locul unde analgezicele se concentrează maxim prin mecanismul de contracurent multiplicator medular. Necroza celulară se produce ca urmare a perturbării metobolismului intracelular. Astfel, aspirina acetilează citoplasma celulară, împiedică fosforilarea oxidativă și ciclul acizilor tricarboxilici. Principalul metabolit al fenacetinei, paracetamolul, diminuă concentrația intracelulară de glutation-6-fosfat-dehidrogenază și NAD-adenin-dinucleotid-fosfat. Modificările papilare inițiale sînt urmate de afectarea interstițiului medular, unde apar leziuni de necrobioză și necroză. Leziunile corticale de nefrită interstițială cronică reprezintă o modificare nespecifică, fiind consecința obstrucției tubulare la nivelul medularei necrotice. *Acțiunea ischemică* este explicată prin faptul că diverși compuși analgezici au proprietatea comună de a inhiba sinteza prostaglandinelor E_2 în celulele interstițiale ale medularei. Inhibiția prostaglandinelor are drept consecință ischemia medulară și necroza papilară renală. Calcificarea medulară este consecința calcificărilor distrofice ale țesutului necrotic și acidozei renale tubulare secundare. Leziunile renale caracteristice nu apar la toate personalele care fac abuz de analgezice. Factorii de mediu și factorii genetici (HLA—A_3 și HLA—B_{12}) pot explica în parte predispoziția unora de a face leziune renală.

Tabloul clinic-biologic. Nefropatia analgezică survine de 6 ori mai frecvent la femei decît la bărbați, apărînd mai ales între 30 și 50 ani, și fiind excepțional de rară sub vîrsta de 30 de ani. Abuzul de analgezice se datorează unor simptome diverse, mai ales pentru cefalee severă și dureri osteo-articulare, dar deseori pacienții consumă analgezicele pentru efectul lor stimulant. Deoarece *debutul* bolii este insidios, iar evoluția prelungită și mult timp asimptomatică, diagnosticul este stabilit de obicei într-un stadiu avansat. De aceea este de importanță esențială precizarea în istoric a abuzului de analgezice, ceea ce nu este întot-

Scanned with OKEN Scanner

deauna ușor, deoarece bolnavii minimalizează sau chiar ascund consumul excesiv de medicamente. Tabloul clinic al nefropatiei analgezice se asociază, de regulă, cu diverse manifestări generale, care se încadrează în așa-numitul *sindrom analgezic*. Pacientul este „nervos", astenic sau are o structură particulară a personalității (asociate chiar cu modificări electro-encefalografice), face deseori și alte abuzuri (tutun, alcool, sedative, laxative), se plînge de cefalee, tulburări digestive (inapetență, dispepsie hepato-biliară, vărsături, diaree și uneori ulcer gastric pînă la 1/3 din cazuri) și anemie legată de deficitul de fier consecutiv sîngerărilor digestive, insuficienței renale sau acțiunii directe a analgezicelor, care duc la anemie hemolitică și sideroblastică. În plus, mai sînt descrise manifestări cardiovasculare (arterioscleroză precoce și severă, cardiopatie ischemică — la 1/3 cazuri — arteriopatie periferică, accidente vasculare cerebrale), tulburări obstetricale (fertilitate scăzută, supramaturarea fătului în sarcină prin suprimarea prostaglandinelor uterine, tendință la preeclampsie), precum și alte manifestări (îmbătrînire biologică prematură, piele mai ridată, păr încărcunțit precoce, scăderea în greutate, pigmentarea tegumentelor și a unor viscere ș.a.).

Manifestările renale ale nefropatiei analgezice sînt variate și traduc multiple anomalii funcționale și structurale. Bolnavul se poate prezenta la medic cu sindroame tubulo-interstițiale diverse: *nefrită tubulo-interstițială cronică; infecție urinară asociată bolii; obstrucție ureterală prin papile necrotice sau prin calculi; insuficiență renală acută asociată necrozei papilare acute; insuficiență renală cronică în diverse stadii de evoluție.*

Diureza poate fi normală sau crescută pînă la poliurie. Nicturia și crampele sînt simptome precoce și frecvente.

Examenul urinii arată în 50—80% din cazuri leucociturie, uneori pînă la piurie, hematurie și celule epiteliale tubulare. Leucocituria este, de obicei, sterilă, dar poate fi asociată cu infecția tractului urinar. Hematuria apare frecvent, este de obicei microscopică și poate indica: persistența abuzului de analgezice, prezența de calculi renali, necroza papilară recentă, leziuni glomerulare sau tumori uroepiteliale asociate și tulburări de coagulare consecutive aspirinei. Hematuria poate însoți o hipertensiune malignă sau o cistită asociată.

Proteinuria semnificativă se întîlnește frecvent, cel puțin la 1/3 din pacienți și, de obicei, nu depășește 2 g/24 h. În cazurile cu filtrație glomerulară foarte scăzută (sub 10 ml/min), peste 90% din bolnavi prezintă o proteinurie între 1 și 4 g/24 h. O proteinurie importantă traduce o leziune glomerulară sau hipertensiune arterială malignă.

Hipertensiunea arterială se constată la aproximativ 50% din cazuri, survenind, de obicei, la cîțiva ani de la debut și este obișnuit mai severă decît în glomerulonefrite. În cazul cînd hipertensiunea arterială este rebelă la tratament sau cînd apar semne de hipertensiune arterială malignă rapid instalată, poate să fie vorba de o hipertensiune reno-

Scanned with OKEN Scanner

vasculară apărută prin tromboza arterei renale. În 1/3 din cazuri se pot întîlni *semne de obstrucție urinară* produsă de cauze variate: eliminarea de papile necrotice, calculi urinari, tumori sau stenoze ureterale postinflamatorii. Obstrucția poate fi depistată prin evidențierea unui rinichi mare cu hidronefroză, iar alteori este latentă fiind tradusă prin alterarea funcției renale.

Tulburările funcției renale sînt deosebit de importante, fiind caracteristică nefropatiei analgezice scăderea capacității de concentrare a urinii, care se constată la toți bolnavii, chiar în cazurile cînd filtrația glomerulară este încă normală. Diminuarea capacității de concentrație se asociază cu poliurie și cu sindromul pierderii de sare. Sînt de asemenea modificate și alte probe funcționale tubulare (eliminarea PSP, clearence-ul cu PAH și fracția de filtrare). În 25% din cazuri se constată diminuarea capacității de acidifiere urinară, care apare mai precoce decît în alte nefropatii, dar numai atunci cînd filtrația glomerulară este redusă. Uneori apare chiar acidoză tubulară renală, calcificări medulare, litiază renală și alterații osoase. Pe lîngă pierderile urinare de sodiu, se pot constata pierderi de potasiu și calciu. În cursul evoluției nefropatiei analgezice poate apare o *insuficiență renală acută*, care reprezintă o complicație gravă și uneori letală. Insuficiența renală acută apare sub formă tranzitorie în caz de infecții acute consecutive unor obstrucții prin papile necrotice, fie sub formă gravă, cînd se produc necroze papilare acute. Insuficiența renală are anumite particularități: asocierea cu anurie, hipovolemie, septicemie, acidoză metabolică sistemică și, în mod paradoxal, hipertensiune arterială. În cursul nefropatiei analgezice aproximativ 80% din pacienți prezintă diverse grade de *insuficiență renală cronică*, iar 10% din pacienți sînt în insuficiență renală cronică terminală încă de la depistarea nefropatiei. Insuficiența renală cronică se instalează insidios și se asociază cu o hiperuricemie mai importantă decît în alte forme de insuficiență renală cronică și uneori cu manifestări gutoase.

Evoluția este lent favorabilă și poate fi schematizată în 3 stadii: stadiul *latent*, fără alterarea funcției renale; stadiul de *insuficiență tubulară* cu anemie, tulburări hidro-electrolitice și tensiune arterială normală; stadiul de *nefroscleroză cu insuficiență renală manifestă* și hipertensiune arterială.

Prognosticul pe termen lung este variabil. În cazul întreruperii consumului de analgezice, într-o fază în care nu s-a instalat încă atrofia renală, se poate obține ameliorarea funcției renale în 1/3 din cazuri, sau stabilizarea funcțională renală la 1/3 din pacienți, în timp ce restul se agravează în continuare, ajungînd la insuficiență renală cronică terminală. În general, supraviețuirea la 5 ani de la diagnostic este apreciată la 70% din cazuri.

Factorii de prognostic rezervat sînt reprezentați de: continuarea abuzului de analgezice; volumul redus al rinichilor; scăderea persistentă

Scanned with OKEN Scanner

a filtrației glomerulare sub 20 ml/min; hipertensiunea arterială severă; proteinuria intensă și persistentă traducînd leziuni glomerulare; hiperuricemia și guta asociate; apariția unor complicații (cardiopatia ischemică, accidentele vasculare cerebrale, suprainfecția bacteriană cu pielonefrită cronică, septicemia, necroza papilară renală); apariția unui cancer uroepitelial care survine mult mai frecvent decît la restul populației; de menționat că uneori cancerul poate apare chiar la 10—20 ani de la întreruperea abuzului de analgezice, ceea ce impune investigații pentru o depistare cît mai precoce, inclusiv efectuarea citologiei urinare și excreției de beta-2-microglobulină.

Tratamentul are la bază suprimarea consumului de analgezice, măsură terapeutică esențială care poate influența favorabil evoluția bolii. Este dovedită clinic și experimental agravarea progresivă a nefropatiei analgezice dacă pacienții continuă să ingere chiar cantități mici de analgezice, luate izolat (aspirină, paracetamol).

În *cazurile obișnuite, tratamentul pe termen lung constă* în: recomandarea unei ingestii adecvate de lichide și asigurarea unui debit urinar de cel puțin 2 000 ml/24 h, pentru reducerea nefrotoxicității tubulare; corectarea pierderii de sodiu, potasiu sau a altor disfuncții tubulare; terapia susținută a hipertensiunii arteriale, evitîndu-se pe cît posibil diureticele, care pot agrava pierderea de sodiu. Episoadele de insuficiență renală acută necesită o terapie diferențiată; : în cazul asocierii hipertensiunii arteriale se impune tratamentul de urgență al acesteia cu nitroprusiat de sodiu; expansiunea volemică va fi aplicată chiar și în cazurile cu hipertensiune arterială, în paralel cu administrarea de antihipertensive majore; corectarea acidozei și a celorlalte dezechilibre hidroelectrolitice; tratament antibiotic asociat în caz de septicemie.

În caz de necroză papilară se recomandă antibioterapia masivă și reechilibrare hidro-electrolitică și acido-bazică corespunzătoare. În stadiul de insuficiență renală terminală se va aplica hemodializa sau transplantarea renală. Mortalitatea este însă de trei ori mai frecventă în nefropatia analgezică decît în insuficiența renală cronică prin glomerulopatii, datorită asocierii frecvente cu complicații cardiovasculare și riscului crescut de apariție a unor tumori uroepiteliale.

9.1.12. Agenți antineoplazici

Aceste droguri au, în general, potențial nefrotoxic, însă în grad variabil, ceea ce impune ca în toate cazurile de tratament anticanceros să se precizeze în prealabil funcția renală, să se mențină un flux urinar corespunzător și să se monitorizeze funcția renală. Metotrexatul și metabolitul acestuia au tendința de a precipita în tubul renal, depunîndu-se sub formă insolubilă. Concentrarea lor tubulară se datorește secreției lor active de către celulele tubulare. În doze mari (peste 25 mg/kg) metotrexatul poate produce insuficiență renală acută. Nefro-

Scanned with OKEN Scanner

toxicitatea sa poate fi diminuată prin creșterea diurezei și alcalinizarea urinii. Ciclofosfamida administrată i.v. în doze mari (peste 4 mg/kg) poate produce alterarea excreției de apă, hiponatriemie și leziuni celulare tubulare, ca și leziuni la nivelul tractului urinar. Nitrosoureea (Streptozotocina și Semustina) sînt în mod frecvent nefrotoxice. Aceasta se traduce prin proteinurie tubulară instalată precoce, deseori cu sindrom Fanconi (glicozurie, fosfaturie, uricozurie) și acidoză tubulară renală proximală tip II. Acestea se asociază frecvent cu scăderea filtrației glomerulare și retenție azotată. Uneori se constată fibroză interstițială care progresează insidios după luni de zile de la încetarea tratamentului. Cis-platinium-ul administrat în doze excesive poate da insuficiență renală acută prin acțiune toxică directă, iar în doze prelungite insuficiență renală cronică, precedată de proteinurie. Nefrotoxicitatea poate fi diminuată prin manitol și restabilirea volumului lichidelor extracelulare.

9.1.13. Anestezice

Numeroase anestezice pot produce o diminuare tranzitorie a fluxului sanguin și filtrației glomerulare, fără să fie în mod specific nefrotoxice. Metoxifluranul și într-o măsură mai mică *entranul* pot produce disfuncție tubulară care se manifestă, în perioada postoperatorie, ca o insuficiență renală poliurică vasopresin-rezistentă, reversibilă, de regulă, în 10—20 de zile, pierderea capacității de concentrație și deshidratarea prin leziunea nefronului distal. În raport cu concentrația și durata administrării anesteziculuí este posibil ca faza inițială poliurică să fie urmată de o fază tardivă oligurică cu caractere tipice de insuficiență renală acută. Aceasta poate evolua favorabil în cîteva săptămîni sau luni sau poate duce la insuficiență renală cronică. Histologic apare degenerescență și necroză în stadiile precoce, iar în caz de insuficiență renală cronică, fibroză interstițială importantă. Tratamentul preventiv impune, în primul rînd, asigurarea unui flux urinar corespunzător, limitarea posologiei și duratei de administrare a metoxifluranului, în special la cei cu o nefropatie preexistentă, și evitarea administrării simultane de alte droguri nefrotoxice. Instalarea oliguriei și constatarea unor concentrații toxice de florură (metabolit al metoxifluranului) impune aplicarea precoce a hemodializei. În perioada de diabet insipid nefrogen se vor suplimenta în mod adecvat lichidele și electroliții.

9.1.14. Anticonvulsivante

Fenitoinul poate produce o NIA de hipersensibilizare cu insuficiență renală acută de obicei reversibilă și putînd beneficia uneori de tratament cu corticosteroizi.

Scanned with OKEN Scanner

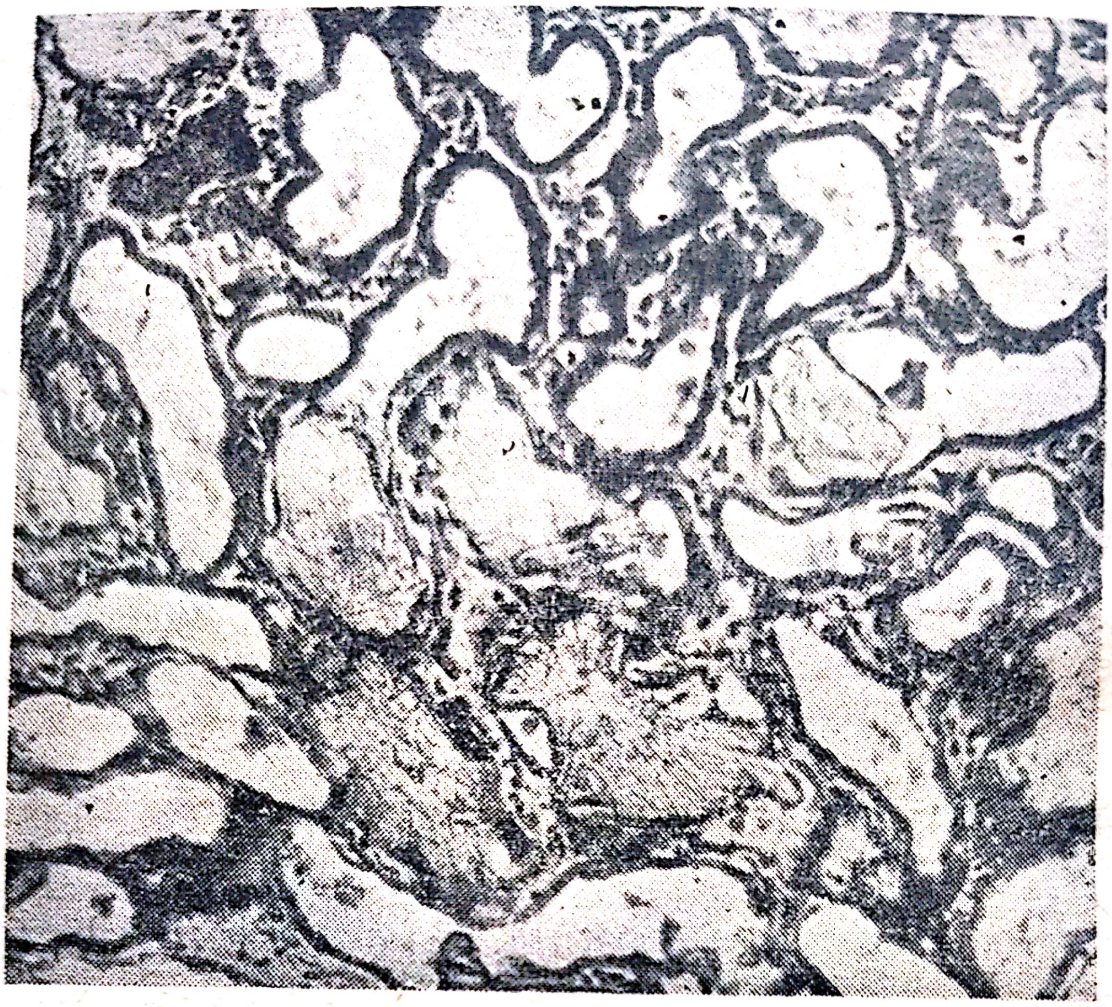


Fig. 65— Cristale de oxalat de calciu în tubii contorți proximali

9.1.15. Etilenglicol

În intoxicații acute poate da tulburări ale sistemului nervos central cu acidoză metabolică și hiperosmolalitate cu insuficiență renală acută datorată metabolizării glicolului în acid oxalic cu precipitare de cristale de oxalat de calciu în celulele tubulare și în lumenul tubular (fig. 65). Tratamentul necesită administrarea de alcool etilic (care inhibă competitiv dehidrogenaza alcoolică și împiedică metabolizarea etilenglicolului) și aplicarea hemodializei.

9.1.16. Solvenți organici

Unii solvenți organici *(tetraclorura de carbon, cloroformul, tetraetilenul)* în caz de inhalare accidentală pot produce insuficiență renală acută prin necroză tubulară acută asociată în mod caracteristic cu insuficiență hepatică (icter, dureri abdominale, necroză hepatică).

Scanned with OKEN Scanner

9.1.17. Dextran

Administrarea de dextran cu greutate moleculară mică (sub 60 000) se poate complica uneori cu insuficiență renală acută asociată cu excreția de urină vîscoasă, cu concentrație crescută de dextran, sugerînd obstrucția lumenului tubular. Asigurarea unei diureze de peste 1 500 ml/zi, administrarea de manitol și diuretice pot preveni complicațiile renale.

9.1.18. Intoxicații cu ciuperci

Intoxicația cu ciuperci otrăvitoare (în special cu *Amanita phaloides*) poate da leziuni toxice tubulare manifestate prin insuficiență reală acută, asociată cu comă hepatică prin necroză hepatică celulară severă. Debutul clinic apare la 8—12 ore după ingerare, iar manifestările de insuficiență renală și hepatică în decurs de 48 de ore. Acțiunea nefrotoxică poate fi diminuată prin administrarea de manitol, iar absorbția intestinală a toxinei prin administrarea de cărbune medicinal *per os*.

9.1.19. Ciclosporina A

Rezultatele mult mai bune în transplantarea de organe au arătat că *ciclosporina A* este cel mai puternic dintre toate imunosupresoarele chimice, devenind drogul de elecție utilizat în prezent. Cu toată toleranța bună, există efecte adverse importante, nefrotoxicitatea sa avînd o incidență de 60—90%, iar hepatotoxicitatea de 40%.

Intensitatea nefrotoxicității cauzată de ciclosporină este foarte variabilă, dar în general este caracterizată prin creșterea creatininei serice, luînd mai multe forme: *tipul 1*, mai frecvent în primele 30 zile după transplantare, caracterizată printr-o creștere ușoară a creatininei serice (sub 25%), revenind la normal după 24 ore de la diminuarea dozelor de ciclosporină; *tipul 2* apare după a două lună de la transplantare, produce creșteri mai mari ale creatinemiei și deși răspunde, de obicei, la diminuarea dozajului ciclosporinei se asociază cu o alterare permanentă a funcției renale; *tipul 3* poate surveni oricînd după transplantare, chiar după 1—2 ani, nu mai răspunde la reducerea dozajului ciclosporinei și determină o alterare progresivă a funcției renale, asociată uneori cu oligurie.

Manifestări clinico-biologice ale nefrotoxicității ciclosporinei sînt: *hiperkaliemie*, cu sau fără acidoză metabolică hipercloremică; *hipertensiunea arterială* devine frecventă; *oliguria* asociată cu creșteri mai mari ale ureei sanguine decît acele ale creatininei; urina are o concentrație de sodiu și osmolalitate scăzută; durează numai 3—6 zile, revenirea fiind spontană; poate fi supraadăugată unei necroze tubulare acute în perioada inițială de după transplantare; diverse *semne de disfuncție tubulară* (hiperuricemie, scăderea bicarbonatului seric, proteinurie,

Scanned with OKEN Scanner

scăderea concentrației urinare cu isostenurie ș.a.); *insuficiența renală terminală* după 1—2 ani de tratament survine într-un număr redus de cazuri.

În aplicarea terapiei cu ciclosporină, nefrotoxicitatea pune probleme dificile de diferențiere cu rejetul grefei renale. Pentru nefrotoxicitatea la ciclosporină pledează lipsa frecventă a semnelor clasice de rejet (febra, sensibilitatea și tumefacția grefonului, oliguria, creșterea rapidă a creatininei serice), apariția mai ales după a doua săptămînă de la transplantare și anumite particularități histologice evidențiate prin biopsia renală. O biopsie normală în prezența disfuncției renale pledează pentru nefrotoxicitate. Dacă nu se găsește un aspect histologic tipic de rejet, pledează pentru nefrotoxicitate la ciclosporină evidențierea unei fibroze interstițiale difuze sau în benzi, asociată cu tubulopatie toxică, cu mitocondrii gigante, vacuolizare tubulară isometrică și congestie capilară peritubulară cu celule mononucleare.

Terapia nefrotoxicității la ciclosporină trebuie să fie mai ales preventivă: începerea tratamentului cu ciclosporină doar dacă rinichiul grefat funcționează de la început; utilizarea dozelor mai mici de 17 mg/kg/zi cu scăderea lor progresivă pînă la o doză de întreținere de 10—12 mg/kg/zi sau chiar 6 mg/kg/zi după 2—3 luni de la transplantare, asocierea eventuală cu prednison 10—30 mg; administrarea suficientă de lichide și diuretice; limitarea strictă a asocierii cu alte imunosupresoare; evitarea administrării concomitente de droguri cu potențial nefrotoxic propriu; evitarea factorilor de disfuncție hepatică deoarece aceasta crește concentrația sanguină a ciclosporinei.

Tratamentul *curativ* al nefrotoxicității se bazează pe diminuarea cu 50—100 mg a dozei zilnice de ciclosporină, ceea ce suprimă, de regulă, majoritatea efectelor toxice.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 10

NEFROPATII TUBULO-INTERSTIȚIALE DE CAUZE METABOLICE

Numeroase procese metabolice și biochimice pot duce la afectarea structurilor tubulo-interstițiale. Leziunile renale apar drept rezultat al unei acumulări anormale de metaboliți în rinichi, al defectelor de transport tubular de excreție renală a metaboliților endogeni sau sintezei defectuoase ori în exces a unor componente structurale ale țesutului renal. Dintre procesele biochimice și metabolice a căror tulburare afectează predominant structurile tubulo-interstițiale vor fi prezentate, în acest capitol, cele mai frecvent întîlnite în practică.

10.1. Afectarea tubulo-interstițială în tulburările metabolismului acidului uric

În tulburările metabolismului acidului uric afectarea tubulo-interstițială a rinichiului este importantă datorită frecvenței crescute și a complicațiilor sale posibile. Astfel de leziuni se întîlnesc atît în *hiperuricemiile primitive*, cît și în cele *secundare* (hemopatii, boala von Gierke, hiperparatiroidism, hipotiroidism, diabet zaharat, obezitate ș.a.). În plus, leziunile tubulo-interstițiale survin în anumite boli cronice asociate în mod tipic cu hiperuricemie: polikistoza, boala chistică a medularei și nefropatii toxice (plumb, beriliu). Afectarea tubulo-interstițială în hiperuricemii se poate manifesta fie sub forma unei nefropatii urice acute sau cronice, fie prin leziuni secundare nefrolitiazei.

Nefropatia tubulo-interstițială urică acută se întîlnește rareori, în prezent, în cadrul tratamentului cu citostatice al afecțiunilor mielo- sau limfoproliferative. Alte condiții, mai rar întîlnite, în care apare NTI acută sînt: *status epilepticus*, șocul termic, sindromul Lesch-Nyhan sau necroza spontană a unor cancere. Dezvoltarea leziunilor tubulo-interstițiale se produce prin obstrucția tubilor, datorită precipitării cristalelor de acid uric și, în parte, unui efect nefrotoxic direct. Se observă

Scanned with OKEN Scanner

precipitarea unor cantități masive de acid uric amorf și cristalizat în tubi, care blochează mecanic tubii proximali, distali și canalele colectoare, ducînd la lezarea celulelor epiteliale tubulare. Ulterior apare o reacție inflamatorie sau chiar necroză tubulară acută. Zona cea mai afectată este papila renală. Pe lîngă obstrucția tubulară, în patogeneza nefropatiei hiperuricemice acute intervin și leziunile obstructive ale arteriolelor eferente și capilarelor peritubulare.

Clinico-biologic, NTI uricemică acută se manifestă printr-un debut brusc cu oligoanurie asociată cu creșterea rapidă a creatininei serice. Această insuficiență renală acută prezintă anumite particularități: creșterea excesivă a acidului uric sanguin (chiar peste 70 mg%), excreția urinară marcată de cristale de acid uric care duce la creșterea raportului acid uric/creatinină (peste 1,0) și există deseori hematurie macro- sau microscopică. Evoluția este, de obicei, favorabilă, deficitul funcției renale fiind reversibil, dar în 10—15% din cazuri poate duce la deces. Prognosticul îndepărtat nu este însă bine precizat.

Tratamentul profilactic este de importanță esențială și constă în: prevenirea hiperuricemiei excesive prin administrarea de Alopurinol (300 mg/zi), la pacienții cu risc crescut și mai ales în cursul aplicării tratamentului cu citostatice, menținerea unei diureze crescute prin perfuzie cu ser fiziologic și alcalinizarea urinii cu bicarbonat de sodiu (2—4 g la 6 ore). Odată instalată insuficiența renală oligurică, aceasta va fi tratată prin metode convenționale. Aplicarea hemodializei este însă indicată în mod deosebit, deoarece concomitent se obține scăderea concentrației serice a acidului uric.

Nefropatia tubulo-interstițială urică cronică (nefropatia gutoasă) reprezintă forma cea mai tipică de afectare tubulo-interstițială care apare în cursul hiperuricemiei cu evoluție prelungită, survenind la 10—20% din pacienții cu gută, în timp ce anatomo-patologic este aproape constant întîlnită. Gravitatea acestei NTI este direct corelată cu durata și intensitatea creșterii nivelului uricemiei.

Morfopatologie. Macroscopic rinichii sînt, de obicei, reduși de volum, cu suprafața fin granulară și corticala atrofiată, în timp ce medulara poate prezenta mici pete sau benzi liniare albicioase cu dispoziție radiară, constituite din depozite de urați. Bazinetul și ureterul apar dilatate și pot conține calculi mici de acid uric.

Microscopic se pot întîlni leziuni diverse, nespecifice sau specifice. *Leziunile specifiec* sau „patognomonice" sînt reprezentate de *tofii gutoși*, constituiți dintr-un material amorf fin granular, care conține cristale de urat de sodiu monohidrat și care este înconjurat de celule gigante și de numeroase leucocite. La periferie apare un țesut de granulație nespecific care se organizează în evoluție într-un țesut fibros cicatriceal. Microtofii gutoși se găsesc în medulară sau în zonele piramidale (fig. 66). *Leziunile nespecifice* sînt reprezentate de atrofii și dilatări tubulare,

Scanned with OKEN Scanner

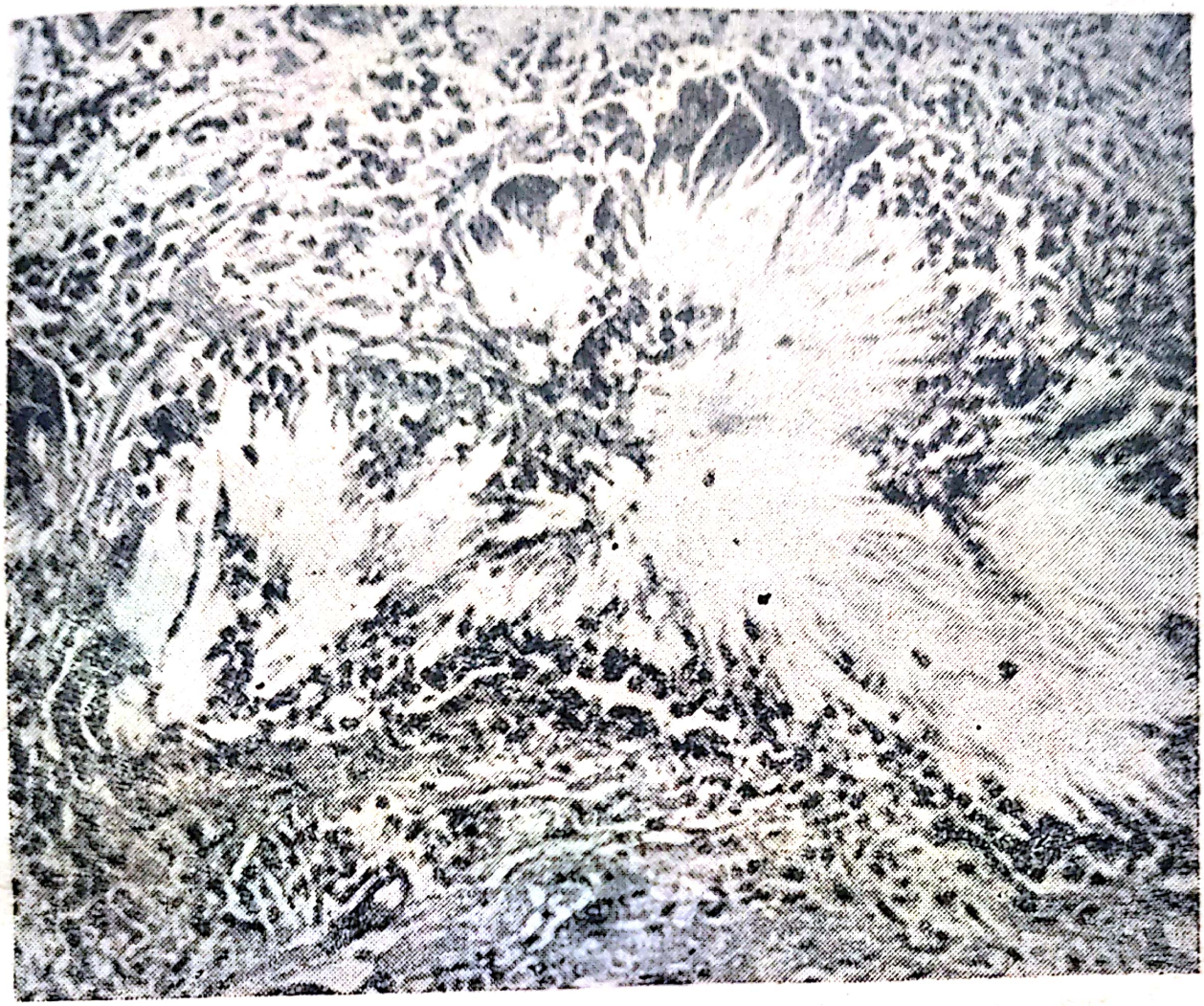


Fig. 66 — Tof gutos constituit din cristale de acid uric și celule gigante de corp străin în tubii colectori cu reacții inflamatorii cronice și fibroză în interstițiul peritubular

depozite intratubulare de urați și material amorf, precum și de leziuni inflamatorii interstițiale cronice (fig. 67). Leziunile tubulo-interstițiale sînt asociate în mod constant cu leziuni vasculare de arterio- și arteriolohialinoză, precum și cu cele glomerulare. Astfel, la nivelul glomerulilor se constată îngroșarea uniformă fibrilară a laminei rara interna, creșterea matricei mezangiale și a celularității în ansele capilare glomerulare, iar în stadiile avansate apar reacții proliferative cu formarea de semilune epiteliale și hialinizare glomerulară progresivă. *Patogeneza* nefropatiei gutoase a fost mult discutată. Se consideră că depunerea interstițială a cristalelor de urat de sodiu reprezintă mecanismul patogenetic dominant care declanșează reacția inflamatorie interstițială. S-a arătat și că depozitele intratubulare de acid uric pot migra în interstițiu, unde se depozitează sub formă de urat de sodiu din cauza unui *p*H relativ mai alcalin și a concentrației crescute de sodiu din interstițiu. Se produc astfel tofii uratici caracteristici.

Tabloul clinico-biologic. Manifestările renale ale nefropatiei gutoase sînt, de regulă, reduse. O anomalie mai frecvent întîlnită este proteinu-

Scanned with OKEN Scanner

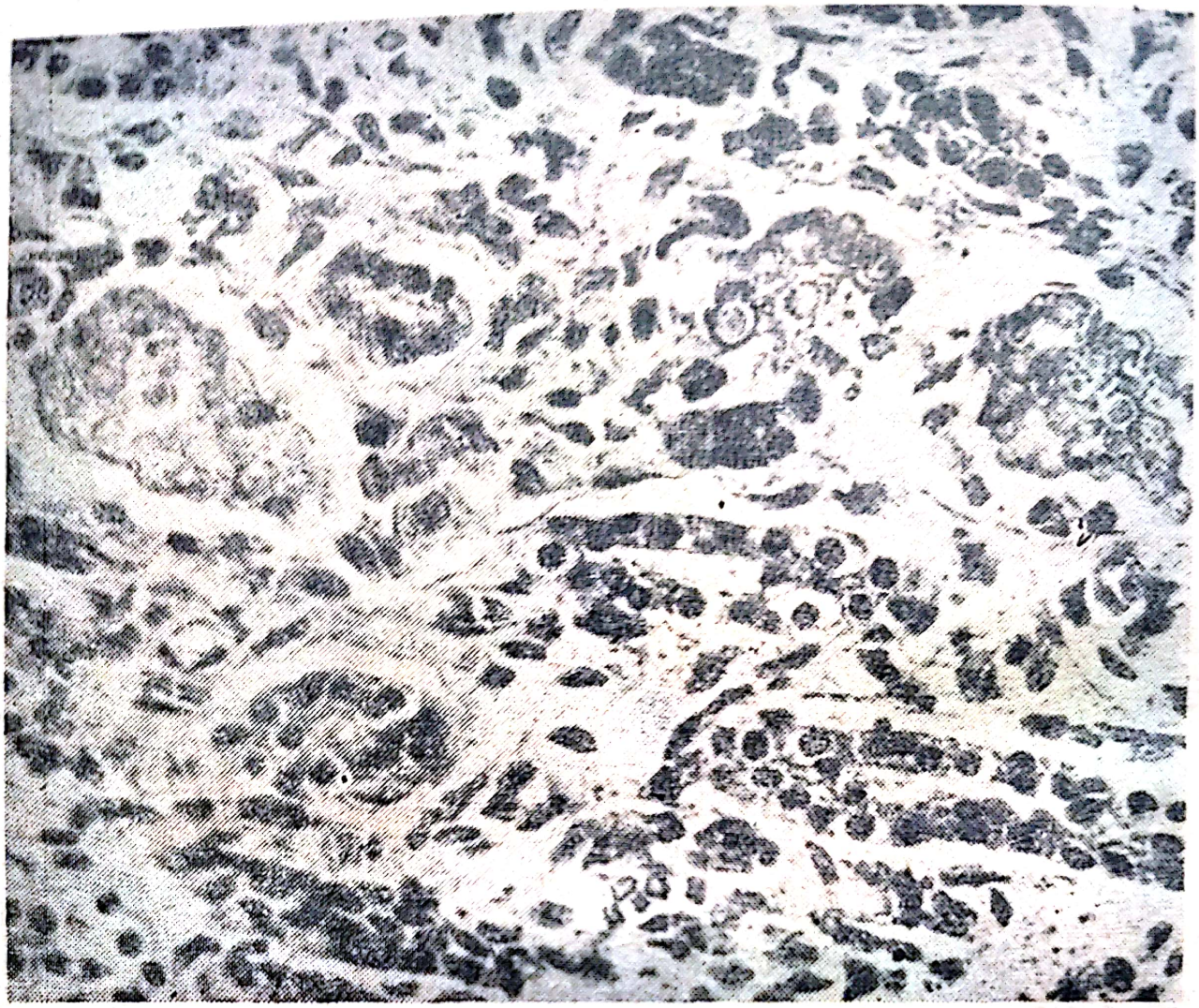


Fig. 67 — Cristale de acid uric în tubii colectori cu dilatarea tubilor

ria, care survine în 25% din cazuri, este de intensitate moderată și de tip tubular. Se constată deseori leucociturie sau chiar piurie, însă fără bacteriurie, uneori asociată cu hematurie, mai ales în cazurile cu hipertensiune arterială. Alterarea funcțională tubulară se traduce prin deficitul precoce al capacității de acidifiere, care apare sub forma unei acidoze hipercloremice și interesează mai ales formarea de acid titrabil și secreția de amoniac. Scăderea capacității de concentrație este de asemenea o manifestare precoce, fiind asociată, uneori, cu poliurie și polidipsie. Filtrația glomerulară poate fi normală în fazele precoce ale bolii, dar ulterior scade progresiv. Hipertensiunea este frecvent constatată fiind prezentă la 50% din pacienți. În formele mai grave cu leziuni glomerulare, proteinurie importantă și hematurie microscopică, hipertensiunea arterială apare în mod constant. Nefropatia gutoasă survine cel mai adesea fără litiază renală asociată. La 25% din bolnavi se pot găsi semne de pielonefrită cronică. *Evoluția* nefropatiei gutoase este lent progresivă, fiind în relație directă cu durata și gradul creșterii uricemiei. Dezvoltarea fibrozei interstițiale, asociată cu afectarea vasculară, duce la insuficiență renală cronică tipică. În formele grave, cu obstrucție urinară și cu leziuni glomerulare marcate și hipertensiune

Scanned with OKEN Scanner

arterială, evoluția către insuficiență renală cronică are loc mai rapid. Se consideră însă că, în ultimele decenii, incidența insuficienței renale care complică guta a scăzut, iar uremia este mai rară și mai puțin severă decît în trecut.

Tratamentul urmărește în primul rînd reducerea hiperuricemiei prin măsuri dietetice și medicamentoase. *Regimul dietetic* recomandat este mai puțin restrictiv decît în trecut. Este importantă însă menținerea unei greutăți corporale cît mai aproape de cea ideală. Se recomandă un regim lacto-vegetarian, evitîndu-se proteinele în exces, grăsimile și alimentele foarte bogate în purine (viscere, carne tînără, produse de pește, mezeluri, ceai, cafea, bere, leguminoase); ingestie bogată de lichide, cu asigurarea unei diureze de peste 2 l/24 h, precum și alcalinizarea urinii cu menținerea *p*H-ului între 6,4—6,8. Medicamentul utilizat de elecție este Alopurinolul care blochează sinteza acidului uric prin inhibiția xantinoxidazei, diminuă concentrația și producția de acid uric, iar prin aceasta diminuă concentrația de urat în țesutul renal. Tratamentul medicamentos trebuie început cît mai precoce pentru evitarea progresiunii nefropatiei gutoase. Dozele de atac vor fi de 200—800 mg/zi, controlîndu-se nivelul acidului uric seric, care se normalizează, de obicei, în cîteva săptămîni. Doza de întreținere este de 100—300 mg/zi. În cazul cînd prezintă o altă nefropatie preexistentă și funcție renală deficitară, administrarea concomitentă a Alopurinolului cu diuretice tiazidice este legată de riscul apariției unui sindrom grav și potențial letal, caracterizat prin insuficiență renală acută, asociată cu febră, dermatită și disfuncție hepatică. Tratamentul antihipertensiv este important în terapia nefropatiei gutoase, evitînd progresiunea insuficienței renale și apariția unor complicații vasculare. Vor fi însă contraindicate salureticele și mai ales tiazidicele, deoarece pot crește concentrația plasmatică a acidului uric.

10.2. Afectarea tubulo-interstițială în tulburările metabolismului acidului oxalic

Tulburările metabolismului acidului oxalic duc la instalarea unor alterații tubulo-interstițiale în cazul cînd se produce o excreție urinară crescută de oxalat. Hiperoxaluria poate fi *primitivă* (tulburare transmisă ereditar) sau *secundară* (în intoxicații cu etilenglicol, metoxifluran sau acid ascorbic, rezecție ileală, by-pass intestinal, unele enteropatii și carență de piridoxină). *Morfopatologie.* În hiperoxalurie apar depuneri de oxalați în rinichi, ca și în alte organe. Cristalele de oxalat sînt laminate, neregulate și birefringente în lumină polarizată. Ele se găsesc în lumenul tubilor contorți proximali, distali și colectori dar, în caz de depunere majoră, ele trec în interstițiu prin lezarea epiteliului tubular (fig. 68).

Scanned with OKEN Scanner

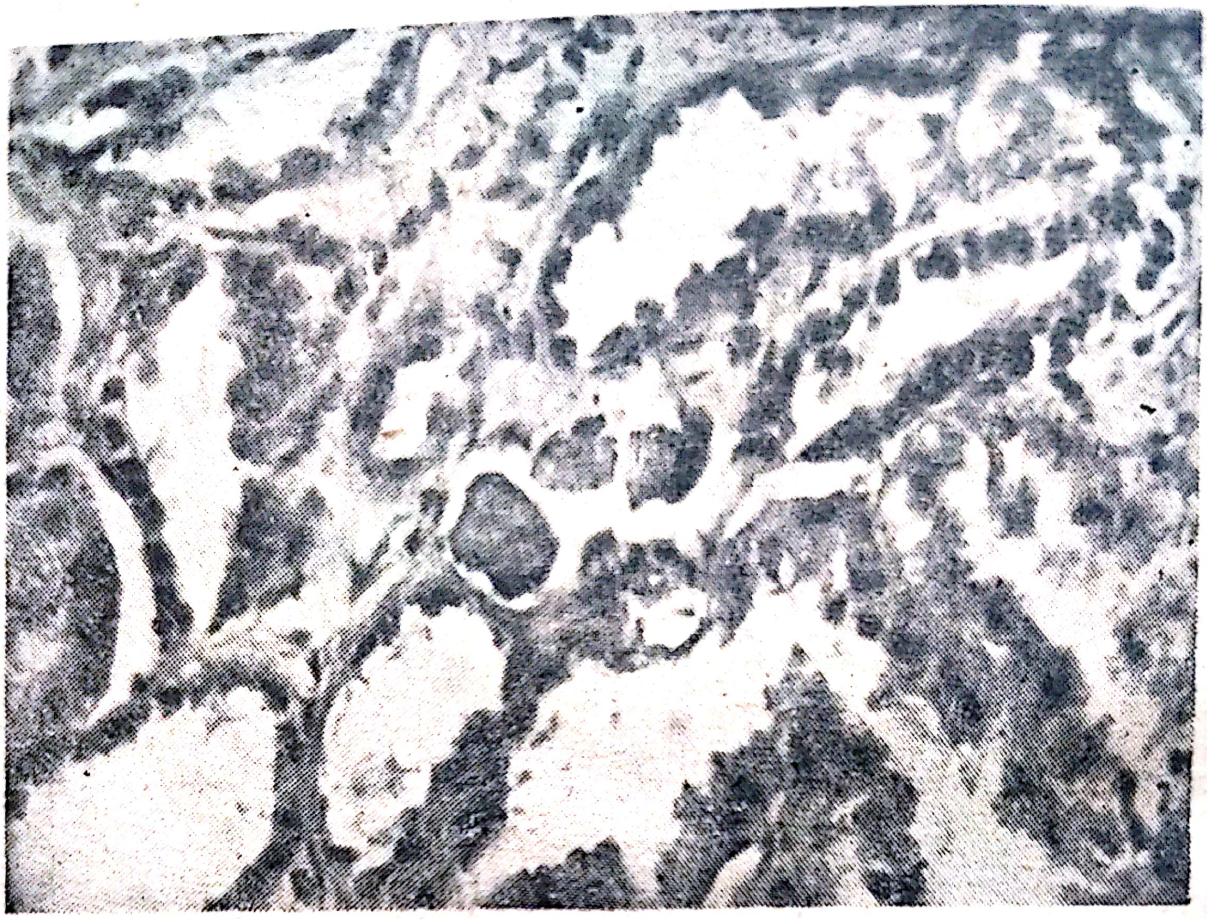


Fig. 68 — Cristale de oxalați în lumenul tubilor renali

În interstițiu se produce o reacție inflamatorie în jurul cristalelor. Această reacție include și celule gigante, iar în formele cronice se asociază cu o fibroză semnificativă. Cristalizarea oxalatului este intim asociată cu depunerea de calciu. Afectarea tubulo-interstițială în hiperoxalurii se poate manifesta fie sub forma unei nefropatii oxalice acute sau cronice, fie prin leziuni secundare nefrolitiazei oxalice.

Nefropatia tubulo-interstițială oxalică acută poate fi observată după ingestia accidentală sau voluntară de *etilenglicol* („antigel") și se manifestă prin insuficiență renală acută, asociată cu efecte toxice generale care interesează sistemul nervos central, cordul și plămînii. Mecanismul patogenetic este legat atît de efectul direct al glicolilor asupra celulelor epiteliale proximale, cu necroze tubulare prin erodarea epiteliului, cît și de depunerea masivă de oxalați în rinichi ducînd la o nefrită tubulo-interstițială și la nefrocalcinoză. Insuficiența renală acută este de formă oligoanurică, fiind asociată cu proteinurie și oxalurie, iar tabloul clinic evoluează în mod caracteristic cu stare de șoc, stupoare, acidoză metabolică severă și tetanie. Evoluția are loc frecvent către deces.

Tratamentul constă în administrarea precoce de alcool etilic, care inhibă competitiv dehidrogenaza alcoolică, enzimă care transformă etilenglicolul în glicoaldehidă, împiedicînd astfel intrarea oxalatului

Scanned with OKEN Scanner

în căile sale metabolice. Concomitent se vor face perfuzii cu bicarbonat de sodiu pentru combaterea acidozei metabolice. Hemodializa trebuie aplicată precoce pentru corectarea acidozei și îndepărtarea etilenglicolului și oxalatului din circulație. Trebuie acordată atenție deosebită echilibrării hidro-electrolitice și acido-bazice, în timp ce aplicarea repetată a dializei poate duce la vindecarea unor cazuri grave. În intoxicația cu metoxifluran (folosit în anestezie) se constată de asemenea precipitarea intrarenală de oxalat de calciu, care formează depozite în lumenul și în celulele tubului proximal, ducînd la necroză tubulară. Mecanismul patogenetic poate fi legat în afară de depunerea de oxalat și de acțiunea toxică directă a fluorului. În majoritatea cazurilor se constată poliurie și numai la 10% din cazuri insuficiența renală acută este oligoanurică. Unele cazuri evoluează spre insuficiență renală cronică, examenul histologic arătînd fibroză interstițială și atrofie tubulară marcată cu prezența de numeroase cristale de oxalat de calciu.

Nefropatia tubulo-interstițială oxalică cronică poate surveni drept complicație după rezecția ileală sau operații de by-pass pentru obezitate, ca și după malabsorbție intestinală, pancreatită cronică, ciroză biliară primitivă și boala Wilson. Disfuncția intestinală produce hiperoxalurie prin creșterea reabsorbției de oxalat. Hiperoxaluria cronică se manifestă fie prin *litiază oxalică recidivantă* sau *nefrocalcinoză oxalică*, fie sub forma unei *insuficiențe renale cronice*. Litiaza oxalică se manifestă prin dureri lombare și hematurie, asociată sau nu cu semne de obstrucție și/sau infecție urinară. Uneori litiaza oxalică poate debuta cu semne de NTI cronică în asociație cu nefrocalcinoză și insuficiență renală cronică.

Tratamentul va urmări scăderea aportului alimentar de oxalați și asigurarea unei diureze de cel puțin 2 l/24 h. În nefropatia oxalică cronică secundară unor afecțiuni intestinale este indicată terapia cu calciu pe cale orală. La acești bolnavi reabsorbția intestinală a calciului este scăzută, iar calciul în exces precipită oxalatul în lumenul intestinului, eliminîndu-se o dată cu materiile fecale. Se recomandă administrarea de carbonat de calciu în două doze, după mese, într-o cantitate echivalînd cu 3 g. În același timp se va reduce aportul de grăsimi, deoarece acizii grași neabsorbiți formează în lumenul intestinal complexe insolubile de calciu, împiedicînd precipitarea și eliminarea oxalatului. În cazurile cu hiperoxalurie persistentă se recomandă Colestiramina, care este o rezină schimbătoare de ioni. La bolnavii cu by-pass intestinal la care se constată semne de insuficiență renală sau hiperoxalurie rezistentă la tratament, este indicată suprimarea chirurgicală a by-passului. În caz contrar se produce o nefropatie tubulo-interstițială severă cu insuficiență renală cronică terminală.

Scanned with OKEN Scanner

10.3. Afectarea tubulo-interstițială în tulburările metabolismului calciului

Afectarea morfo-funcțională a structurilor tubulo-interstițiale este întîlnită mai ales în stările de *hipercalcemie*, în timp ce *hipocalcemia* are doar consecințe funcționale tubulare (creșterea reabsorbției tubulare a fosfatului, diminuarea TmG-ului, hipermagneziurie, alcaloză metabolică și rareori osteodistrofie renală). Afectarea renală consecutivă hipercalcemiei este cunoscută sub numele de *nefropatie hipercalcemică*. Cauzele care pot duce la instalarea nefropatiei hipercalcemice sînt: hiperparatiroidismul primar și secundar; bolile maligne; sarcoidoza; intoxicația cu vitamină D; sindromul lapte-alcaline; hipercalcemia idiopatică. Nefropatia hipercalcemică se caracterizează prin diverse modificări structurale și funcționale.

Morfopatologie. Macroscopic rinichiul poate prezenta granulații calcice diseminate în parenchim, mai ales la nivelul medularei. *Histologic* apar modificări tubulare, caracterizate prin depunerea de calciu în celulele tubulare proximale și distale, cu creșterea numărului vacuolelor celulare, care prezintă tumefierea și calcifierea mitocondriilor și a membranelor bazale tubulare. Leziunile celulare tubulare sînt asociate cu formarea de microcalculi și depunerea de calciu intratubular și în țesutul interstițial, *nefrocalcinoza* fiind o leziune caracteristică nefropatiei hipercalcemice. Calcificarea parenchimului renal afectează mai ales ,medulara renală. Celulele epiteliale necrotice se descuamează și formează cilindri calcificați care obstruează lumenul tubular. În stadiile avansate, în cazurile cu hipercalcemie prelungită, tabloul morfopatologic este de nefropatie interstițială severă, cu proliferare fibroelastică, ce duce la cicatrizare focală, atrofie tubulară, fibroză interstițială și infiltrate limfoplasmocitare. Glomerulii sînt, de obicei, de aspect normal. În formele severe poate apare fibroză periglomerulară sau hialinoze segmentare. Nefropatia hipercalcemică este frecvent asociată cu *litiază calcică*, avînd diverse localizări. Formarea de calculi consecutivă hipercalciuriei poate duce la nefropatie obstructivă și infecție, care contribuie la agravarea leziunilor tubulo-interstițiale. Din punct de vedere *patogenetic* rolul depunerilor de calciu în parenchimul renal nu este bine precizat. Nu este clar nici dacă depunerea intracelulară de calciu precede leziunile tubulare sau sînt secundare efectelor toxice directe. Rolul depunerilor interstițiale este, de asemenea, neprecizat, deoarece se întîlnesc și depuneri de calciu extensive care nu se însoțesc de reacții inflamatorii locale. Pe de altă parte, importanța patogenetică a depunerilor de calciu este însă susținută de faptul că tratamentul stărilor hipercalcemice, care limitează depunerea de calciu în rinichi ar întîrzia evoluția nefropatiei hipercalcemice spre insuficiență renală cronică. A fost incriminat recent și un răspuns imun declanșat de depunerea de calciu, care ar avea rol în progresiunea leziunilor renale. Patogeneza

Scanned with OKEN Scanner

imună este susținută în unele cazuri de evidențierea în imunofluorescență de IgG de-a lungul membranelor bazale tubulare, dar depunerea de imunoglobuline poate reprezenta un răspuns nespecific al leziunea renală. În plus, ar interveni în patogeneza nefropatiei hipercalcemice și obstrucția intraluminală care poate duce la colapsul și atrofia canalelor colectoare mai largi și la distrucția nefronilor proximali. Infecția supraadăugată la nivelul tubilor obstruați poate contribui, de asemenea, la dezvoltarea unei nefropatii hipercalcemice progresive.

Tabloul clinico-biologic. Tulburările funcționale renale consecutive hipercalcemiei. Disfuncția tubulară cea mai frecvent produsă de hipercalcemie este *pierderea capacității de concentrație* a urinii. Această anomalie poate fi evidențiată și la cei cu hipercalcemie asimptomatică. Afectarea capacității de concentrație nu este, de regulă, severă, dar la unii pacienți duce la hipotonie urinară marcată, asociată cu o poliurie de pînă la 6 l/24 h. Deficitul capacității de concentrație poate surveni la scurt timp de la debutul stării de hipercalcemie și poate fi reversibil. Mecanismul apariției defectului de concentrație a fost inițial atribuit modificărilor structurale secundare depunerii de calciu, care ar face tubul renal mai puțin permeabil pentru apă. S-a arătat însă că deficitul este independent de leziunile histologice. Pierderea capacității de concentrație s-ar mai explica prin scăderea hipertonicității medularei renale din cauza tulburării transportului de sodiu, dar acest mecanism pare improbabil. Alte date sugerează că hipostenuria ar fi produsă de diminuarea sensibilității canalelor colectoare la vasopresină cu scăderea concentrației de AMP ciclic. Calciul acționează la nivelul adenilciclazei opunîndu-se acțiunii ADH-ului, ceea ce ar explica hipostenuria constatată clinic. Date recente arată că insensibilitatea la vasopresină s-ar realiza în hipercalcemie prin intermediul unei sinteze crescute a prostaglandinei E_2 (PGE_2).

Ca urmare a hipercalcemiei pot surveni și *alte disfuncții tubulare*, între care mai importantă este tulburarea mecanismului de acidifiere. Bolnavii cu hipercalcemie crescută au tendință la alcaloză metabolică, probabil printr-un efect tubular direct de reabsorbție a bicarbonatului. Dimpotrivă, la unii pacienți cu hipercalcemie cronică prin hiperparatiroidism se produce acidoză hipercloremică, consecutivă acțiunii parathormonului asupra reabsorbției tubulare a bicarbonatului. Un alt efect al hipercalcemiei asupra echilibrului acido-bazic este deficitul acidifierii tubulare distale care duce la acidoză tubulară de tip distal.

În unele cazuri de hipercalcemie mai pot apare și alte manifestări de disfuncție tubulară, frecvente mai ales în hiperparatiroidism: glicozurie renală (în intoxicația cu vitamină D); aminoacidurie; proteinurie tubulară renală; lizozimurie.

Stările de hipercalcemie pot fi asociate și cu creșterea excreției urinare a sodiului, creșterea excreției urinare a magneziului cu hipermagneziemie și reducerea excreției urinare a fosfatului. În plus,

Scanned with OKEN Scanner

pot apare stări de hipokaliemie, secundare alcalozei sau acidozei tubulare renale. Disfuncțiile tubulare consecutive hipercalcemiei se asociază cu *tulburări hemodinamice renale:* diminuarea filtrației glomerulare și fluxului plasmatic renal, cu menținerea unei fracții de filtrare normale, iar TmPAH este, de obicei, diminuat mai mult decît s-ar explica prin scăderea filtrației glomerulare. Apariția hipertensiunii arteriale, consecutiv hipercalcemiei acute prin perfuzia cu calciu, este atribuită unei acțiuni vasospastice directe.

Tabloul clinic al nefropatiei hipercalcemice. Nefropatia hipercalcemică se poate manifesta prin *insuficiență renală acută sau cronică.* Insuficiența renală *acută* datorită hipercalcemiei este reversibilă. Deseori poliuria și pierderea de solviți pot explica insuficiența renală acută prin azotemie prerenală, dar există dovezi că hipercalcemia acționează și prin mecanisme independente de depleția de volum, cum ar fi prin acțiunea directă și efectul vasospastic care duc la scăderea filtrației glomerulare. Insuficiența renală *cronică* cu poliurie apare asociată unei NTI cronice consecutivă hipercalcemiei cronice. Examenul urinii arată anomalii reduse: proteinuria lipsește de obicei sau este de intensitate redusă, iar în sedimentul urinar se găsesc uneori hematii, leucocite și cilindri; în 50% din cazuri există și hipertensiune arterială. O particularitate deosebită a nefropatiei hipercalcemice care apare drept consecință a incapacității de concentrare a urinii este *poliuria*, independentă de nivelul azotemiei sau de severitatea hipertensiunii arteriale. Pe măsura alterării parenchimului renal se dezvoltă o insuficiență renală cronică lent progresivă, la apariția căreia contribuie nefrocalcinoza, litiaza renală, pielonefrita secundară și hipertensiunea arterială.

În *evoluție*, anomaliile funcționale renale pot fi parțial reversibile sau se pot ameliora dacă se corectează hipercalcemia în stadii precoce.

Tratamentul în diversele forme de nefropatie hipercalcemică are la bază corectarea hipercalcemiei. Necesitatea terapiei este legată de intensitatea creșterii calciului seric, care poate fi *ușoară*, sub 12 mg%, *moderată*, între 12 și 15 mg% și *severă*, peste 15 mg%. Se va ține seama că tratamentul trebuie adresat pacientului și nu neapărat valorii calcemiei. În acest scop trebuie căutată cauza declanșatoare a hipercalcemiei, metoda cea mai eficientă fiind corectarea cauzei primare (de ex. îndepărtarea tumorii în caz de hipercalcemie secundară unei boli maligne). Pe lîngă terapia cauzală sînt indicate măsuri de creștere a excreției urinare a calciului prin hidratare, perfuzii cu soluție de NaCl izotonică, 1 l la 3—4 ore, la care se adaugă diuretice (Furosemid 80—120 mg, la început la 4—6 ore, apoi la 24 ore). O alternativă terapeutică avînd efect calciuric superior este perfuzia de sulfat de sodiu izotonic 0,12 M (3 l la fiecare 9—12 ore). O altă metodă de scădere a hipercalcemiei este diminuarea reabsorbției osoase a calciului, prin administrarea de fosfat pe cale orală (1—1,5 g/zi, în doze fracționate),

Scanned with OKEN Scanner

corticosteroizi în doze mari, care scad reabsorbția gastro-intestinală excesivă a calciului (100—150 mg/24 ore), mitramicină i.v. (2,5 mg/kg/zi) sau calcitonină (1—5 U/kg i.m. la 12—24 h). Indometacina sau aspirina pot uneori scădea rezorbția osoasă cînd procesul este mediat de prostaglandine (de ex. în unele forme de cancer renal).

Metoda cea mai rapidă și mai sigură de a reduce calciul seric ionizat este formarea de complexe de calciu, care implică însă riscuri importante. În acest scop se administrează o perfuzie i.v. de fosfat anorganic (în medie de 50—100 mM în timp de 8—12 ore), care scade brusc excreția urinară de calciu, dar poate duce la hipocalcemie, iar dozele mari sînt deosebit de nefrotoxice și trebuie evitate. Efectele secundare (hipotensiunea arterială, calcificări ale țesuturilor moi, insuficiență renală acută, moartea subită), fac ca terapia fosfatică să fie aplicată cu rezerve și precauții deosebite. S-a mai recomandat și EDTA-ul (etilendiamintetraacetatul de sodiu) în doze de 15—20 mg/kg/zi, dar care implică, de asemenea, un risc crescut de nefrotoxicitate, insuficiență renală și hipotensiune arterială. O terapie eficientă și sigură este aplicarea hemodializei cu concentrație mai scăzută a calciului în lichidul de dializă.

10.4. Afectarea tubulo-interstițială în hipopotasemie

Depleția importantă de potasiu poate avea drept consecință modificări tubulo-interstițiale atît funcționale, cît și morfologice, cunoscute sub denumirea de *nefropatie hipokaliemică*.

Cauzele hipopotasemiei sînt: tulburarea distribuției transcelulare a potasiului; depleția potasiului din organism; asocierea ambelor procese.

Factorii care pot modifica distribuția transcelulară a potasiului sînt: alcaloza (respiratorie sau metabolică); administrarea de glucoză sau insulină; paralizia periodică hipokaliemică familială.

Factorii de depleție a potasiului în organism sînt: scăderea aportului de potasiu; pierderi gastrointestinale crescute (vărsături, diaree, fistule); ureterosigmoidostomie; abuz de laxative; adenom vilos; alte pierderi extrarenale (transpirații profuze); excreție renală crescută (diuretice, exces de mineralocorticoizi, acidoza tubulară renală, acidoza diabetică, diureza osmotică, deficitul de magneziu ș.a.).

Asocierea factorilor de distribuție transcelulară și depleție a potasiului (prin administrarea orală și i.v. de alcaline).

Morfopatologie. Modificările structurale interesează îndeosebi celulele epiteliale renale care prezintă aspecte de degenerare nespecifică a citoplasmei pînă la vacuolizarea lor, modificare foarte sugestivă pentru nefropatia hipokaliemică, fără a fi însă patognomonică; leziunea constă în vacuolizarea hidropică a epiteliului tubilor contorți proximali (fig. 69), distali și colectori, care prezintă vacuole mari, optic goale și o tumefacție spumoasă, asociată cu leziuni de intumescență clară

Scanned with OKEN Scanner

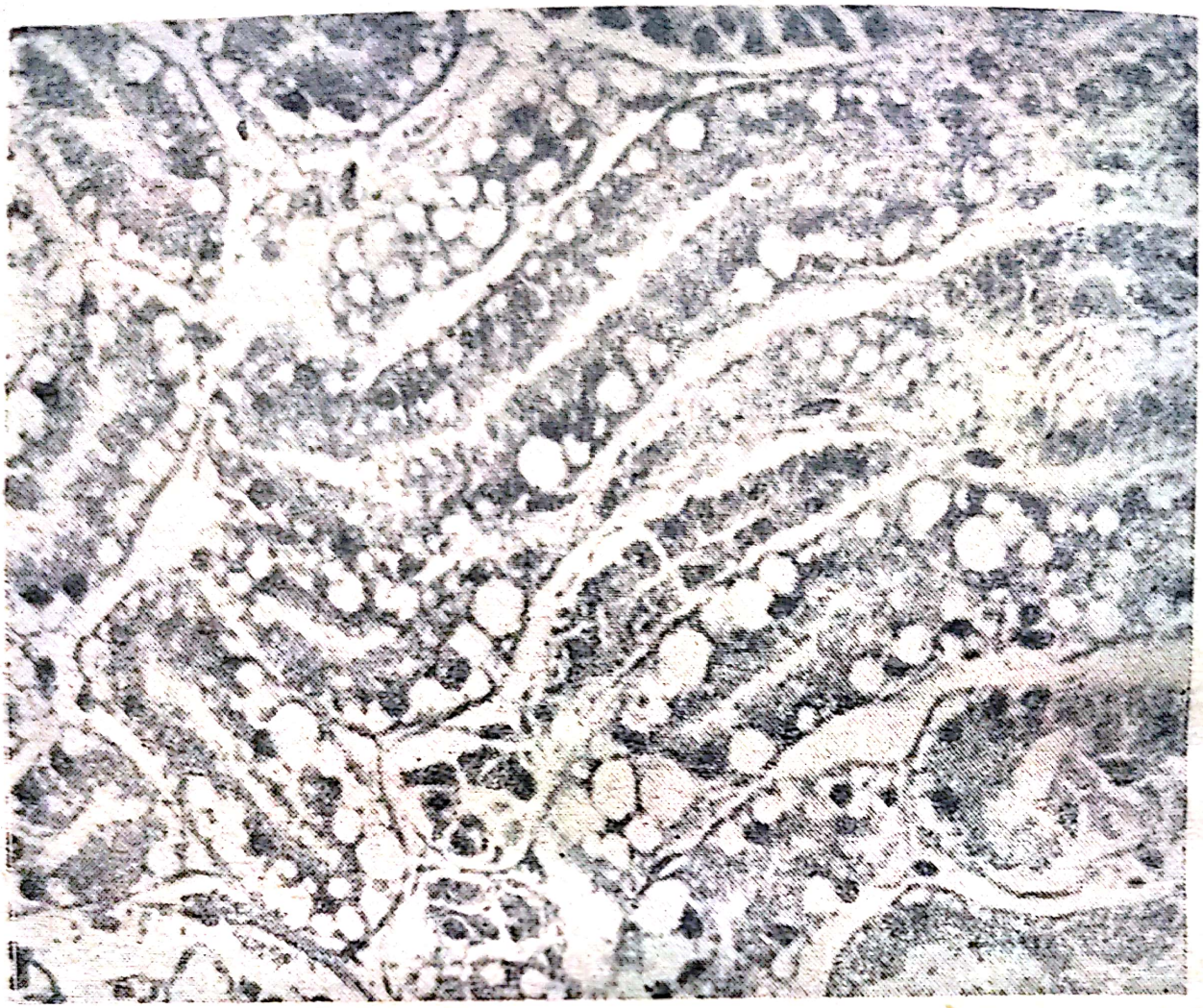


Fig. 69 — Vacuolizări ale nefrocitelor tubilor proximali, în poziție bazală

sau tulbure. În plus, pot apare necroze ale epiteliului tubular, asociate cu descuamarea, dilatația și atrofia tubilor. Uneori epiteliul tumefiat proemină în lumen ducînd la obstrucție, dilatație, ruptură și necroză tubulară. În microscopia electronică apare o vacuolizare extensivă cu degenerescență granulară a epiteliului tubular, în timp ce mitocondriile apar intacte. În hipokaliemia cronică prelungită se observă rareori o fibroză interstițială difuză și modificări de pielonefrită cronică, consecutive probabil creșterii susceptibilității parenchimului renal la infecție. Reversibilitatea leziunilor renale a fost demonstrată prin biopsii interative, timpul de rezoluție al leziunilor fiind direct legat de durata hipokaliemiei și severitatea modificărilor structurale. Aspectul caracteristic de vacuolizare poate dispare în cîteva zile în hipokaliemiile de scurtă durată, în timp ce în hipopotasemia cronică reversibilitatea leziunilor devine completă doar în 2—3 luni. Nu există suficiente dovezi că modificările morfologice renale pot duce la leziuni renale permanente de tipul unei NTI cronice.

Tabloul clinico-biologic nu este caracteristic. Pot apare unele manifestări renale, cum sînt: poliuria hipostenurică cu nicturie și polidipsie secundară, retenția hidrică cu edeme. Urinile sînt alcaline, proteinuria

Scanned with OKEN Scanner

lipsește, iar sedimentul urinar este nemodificat. Aceste anomalii se datorează tulburărilor funcționale renale consecutive depleției de potasiu. Ca și în alte nefropatii tubulo-interstițiale, disfuncția tubulară cea mai importantă este deficitul capacității de concentrație maximă a urinii. Defectul de concentrație s-ar datora unei diminuări a gradientului osmolar medular la nivelul interstițiului renal. Ar mai putea interveni și o modificare a răspunsului renal la vasopresină asociat cu tulburarea producerii de AMP ciclic. În rare cazuri se constată și un deficit al capacității de diluție. Filtrația glomerulară poate fi deseori scăzută, dar în grad variabil, în special la bolnavii care rezintă concomitent o altă nefropatie. Cl_{PAH} și TmPAH sînt, de obicei, reduse. Se mai constată retenție de sodiu, datorită efectului direct al depleției de potasiu asupra reabsorbției tubulare a sodiului sau indirect prin alterarea volum-receptorilor. În depleția de potasiu secundară diareei cronice sau abuzului de laxative ori diuretice, hipovolemia cronică cu hiperaldosteronism hiperreninemic poate contribui la retenția de sodiu. Depleția de potasiu favorizează rareori și apariția unor tulburări ale echilibrului acido-bazic. Se produce o reabsorbție tubulară proximală crescută a bicarbonatului și crește amoniogeneza renală, rezultatul fiind instalarea alcalozei metabolice; hipokaliemia poate crește eliberarea de renină și excreția de aldosteron, ducînd la creșterea excreției renale a ionilor de hidrogen.

Tratamentul nefropatiei hipokaliemice constă în corectarea deficitului de potasiu și a alcalozei asociate cu înlăturarea factorilor etiologici ai deficitului de potasiu (suprimarea diureticelor, laxativelor, corticoterapiei ș.a.). Corectarea deficitului potasic trebuie efectuată cu prudență. Indicatorul cel mai sigur în practică, deși nu reflectă exact gradul depleției de potasiu din organism, este nivelul potasiului seric, pentru a se evita creșterile — chiar tranzitorii — ale potasiului, care pot avea efecte cardiotoxice. Suplimentarea de potasiu pe cale orală diminuă riscurile unei hiperkaliemii. Se recomandă ca refacerea deficitului să se efectueze cu *clorură de potasiu* (KCl) 100—200 mEq/24 h. Tratamentul i.v. este rareori indicat, în cazuri severe cu paralizie respiratorie sau aritmii cardiace. KCl se va administra cu prudență, chiar dacă funcția renală este normală, fără să se depășească, de regulă, 10—20 mEq/h sau 100—150 mEq/zi.

10.5. Afectarea tubulo-interstițială în diabetul zaharat

În diabetul zaharat interstițiul renal este deseori sediul unei fibroze și a unei reacții inflamatorii cu limfocite și plasmocite. Aceste modificări interstițiale nu implică neapărat prezența infecției urinare, deoarece modificări identice pot fi consecința unor leziuni arteriolare sau altor factori (fig. 70 A, B, 71 A, B, C). Similar altor bolnavi cu

Scanned with OKEN Scanner

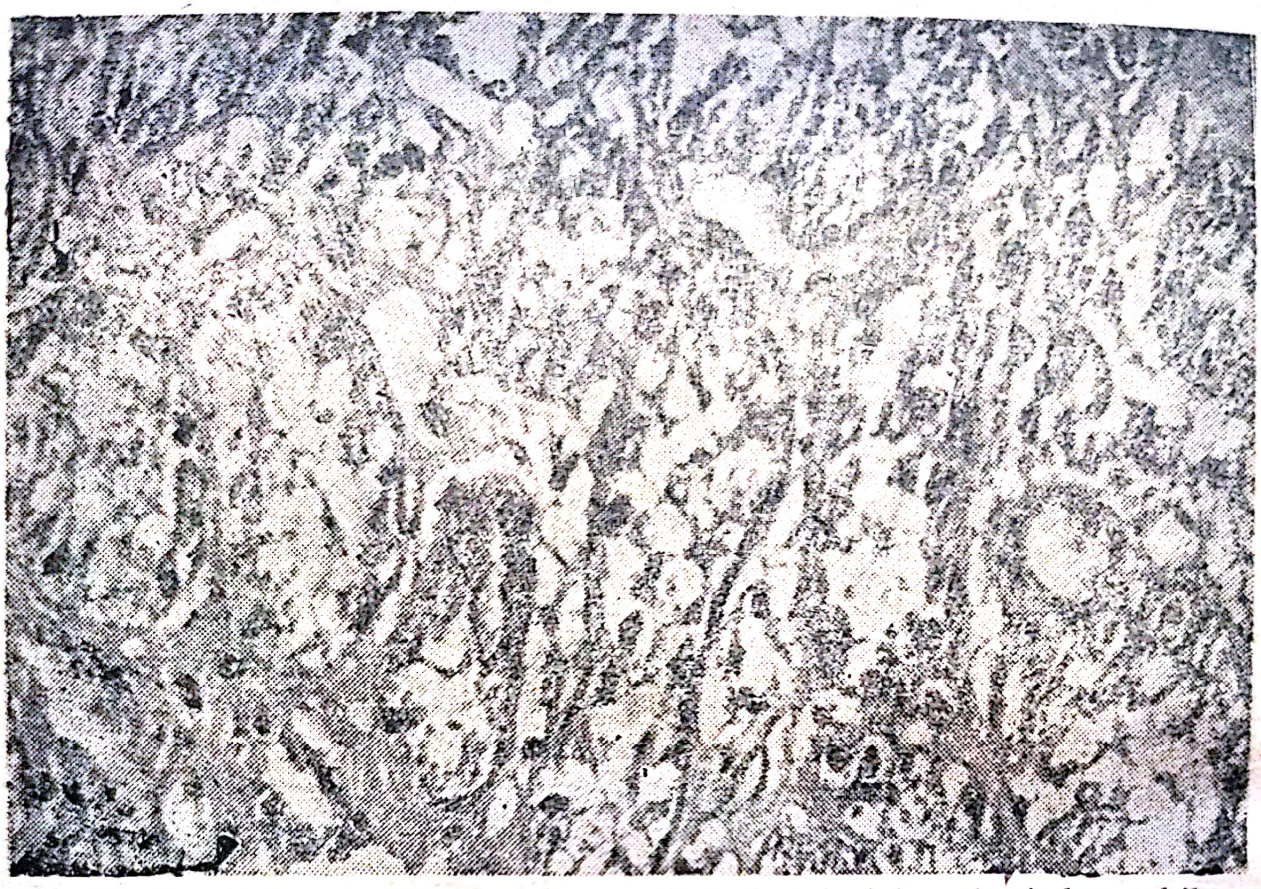


Fig. 70 A — Intumescență granulo-vacuolară la nivelul nefrocitelor tubilor proximali din porțiunea profundă a corticalei (celule Armanni-Ebstein)

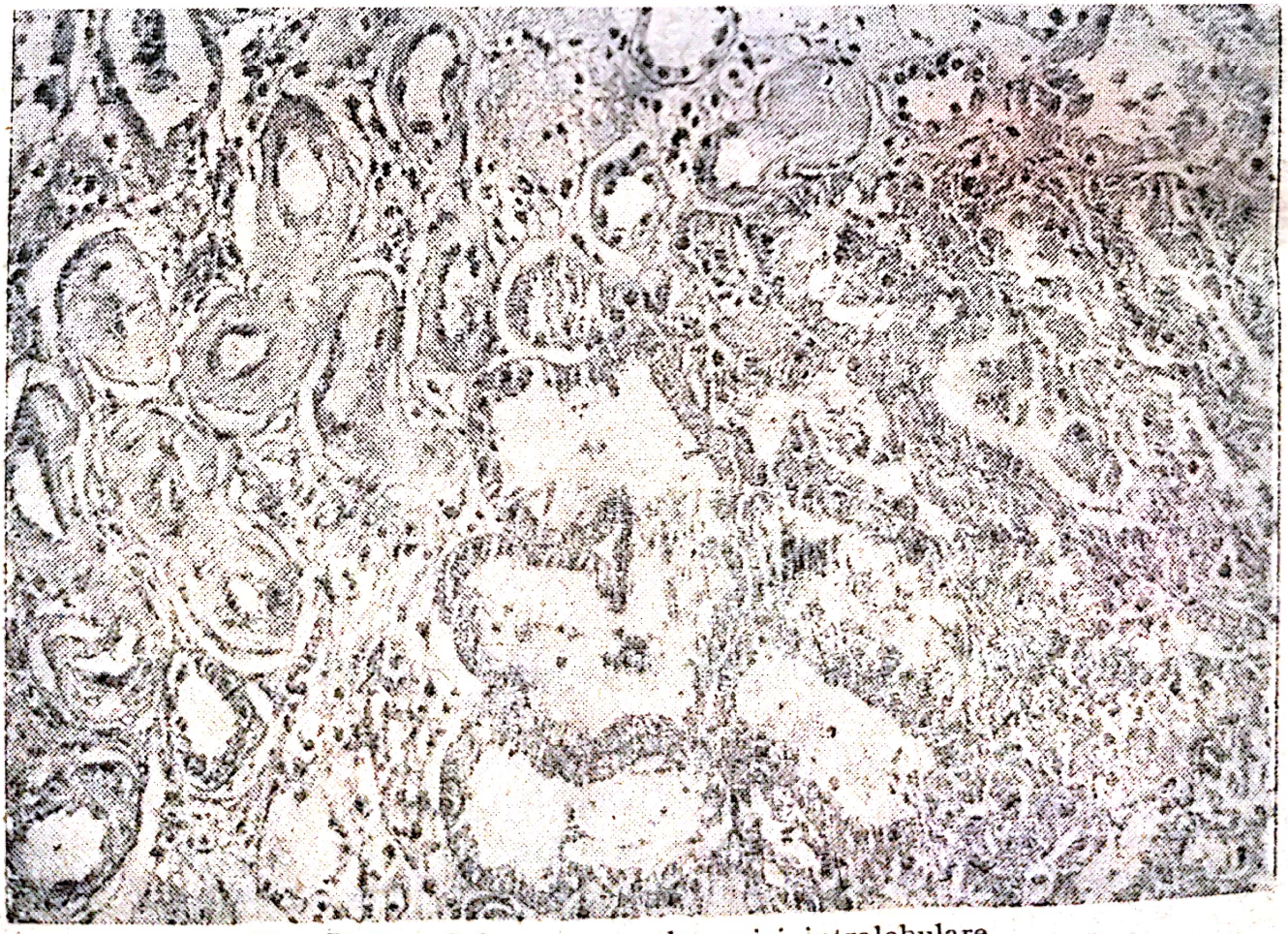


Fig. 70 B — Scleroza arterelor mici intralobulare

Scanned with OKEN Scanner

NTI, diabeticii pot dezvolta un *hipoaldesteronism hiporeninemic*. Dezvoltarea leziunilor interstiţiale sau prezenţa concomitentă a leziunilor de glomeruloscleroză pot influenţa activitatea funcţională a aparatului justaglomerular. Hipoaldosteronismul hiporeninemic trebuie luat în considerare la pacienţii cu diabet zaharat care prezintă o hiperkaliemie mult prea crescută faţă de gradul insuficienţei renale sau la cei cu acidoză metabolică hipercloremică la care tratamentul nu poate corecta decît parţial hiperkaliemia.

La bolnavii diabetici *pielonefrita asociată* este unul din cele mai importante aspecte ale afectării renale, deoarece, spre deosebire de glomeruloscleroza diabetică, poate fi reversibilă. S-a considerat mult timp că diabeticii prezintă o incidenţă crescută a pielonefritei. Se pare însă că pielonefrita nu este mai frecventă decît la nediabetici. Factorii favorizanţi, susceptibilitatea crescută la infecţii şi glicozuria sînt, în prezent, puşi la îndoială. Chiar dacă infecţia urinară şi pielonefrita nu sînt mai frecvente la diabetici, ele sînt posibil mai severe şi pot reprezenta factori de declanşare a complicaţiilor metabolice ale diabetului. Pe de altă parte s-a confirmat că *bacteriuria asimptomatică* este mai frecventă la diabetici faţă de populaţia generală.

O complicaţie a infecţiei tractului urinar mai frecventă la bolnavii diabetici este *necroza papilară* subacută sau cronică. Această complicaţie poate fi asociată cu infecţia urinară recidivantă şi severă, febră, frisoane, disurie şi eliminarea de ţesut renal (*hisiurie*), dureri lombare sau colică renală. Distrucţia papilară progresivă se asociază cu deteriorarea funcţiei renale şi se poate manifesta ca insuficienţă renală acută, o formă particulară de nefropatie obstructivă, care poate fi reversibilă dacă sfacelul papilar poate fi complet eliminat sau extras pe cale instrumentală. Frecvenţa mai crescută a necrozei medulare şi papilare la diabetici poate fi legată în parte de vulnerabilitatea vasculară mai crescută şi de asocierea mai frecventă cu infecţie urinară.

Rinichiul diabeticului mai poate prezenta o *nefropatie obstructivă* datorită prezenţei unei vezici neurogenice. Trebuie subliniat în mod deosebit că diabeticii, şi mai ales cei vîrstnici, au o susceptibilitate particulară la dezvoltarea unei *NTI toxice* după administrarea de substanţe de contrast în scop diagnostic radiologic (urografie, angiografie, venocavografie). La pacienţii cu diabet zaharat accidentele de nefrotoxicitate după substanţe de contrast apar cu frecvenţă mult mai crescută şi se manifestă prin insuficienţă renală acută sau prin agravarea marcată a unei insuficienţe renale cronice preexistente. Factorii de risc sînt: vîrsta peste 50 de ani; vechimea de peste 10 ani a diabetului; nefropatia diabetică preexistentă, mai ales în stadiul de insuficienţă renală; prezenţa altor complicaţii ale diabetului (retinopatie, neuropatie, macro- şi microangiopatie); starea de deshidratare. Riscul pare să fie mai mare la bolnavii cu diabet zaharat, de tip I (juvenil). Această insuficienţă renală apare la 24—48 ore după investigaţia radiologică şi poate fi

Scanned with OKEN Scanner

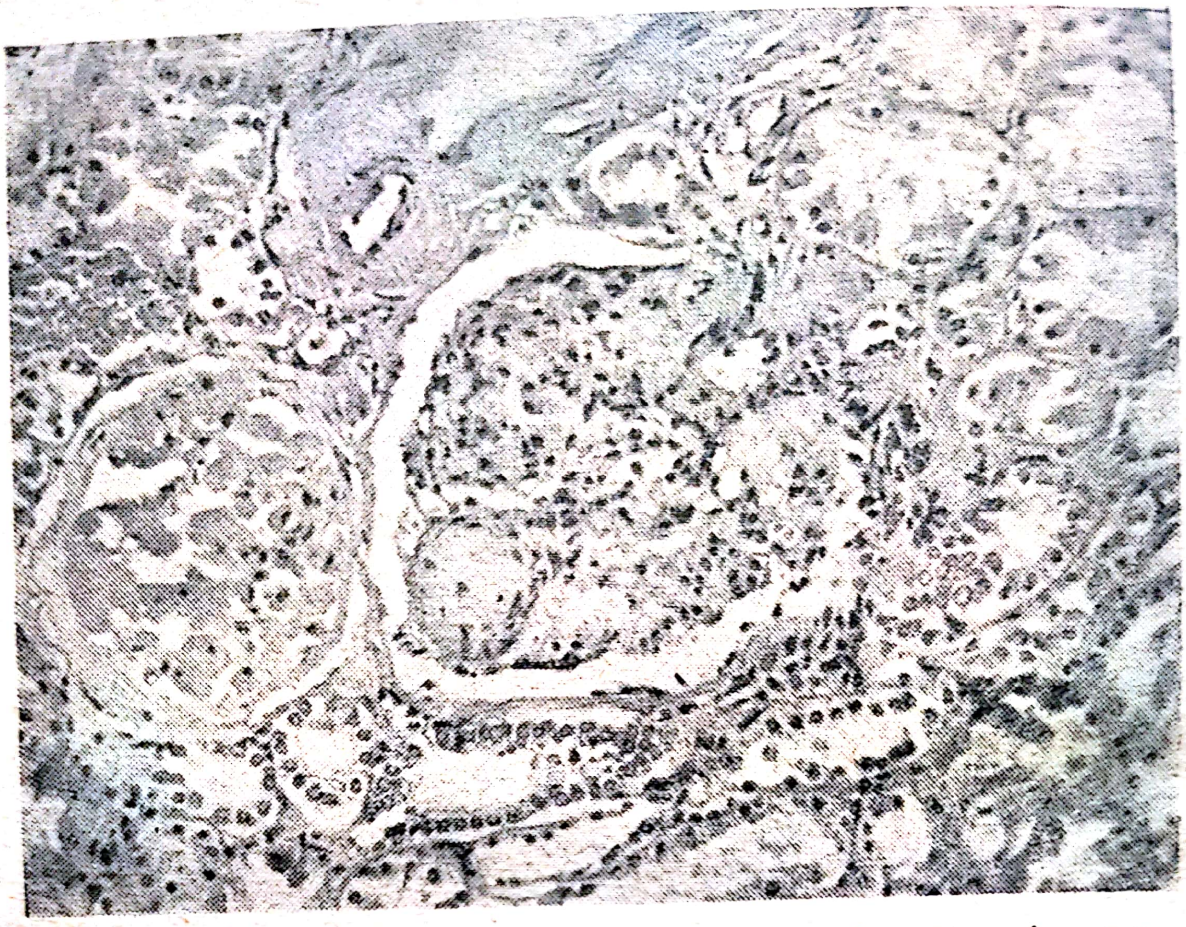


Fig. 71 A — Nefropatie diabetică: nodul solitar cu dezvoltare în zona centrolobulară (mezangială)

Fig. 71 B — Nefropatie diabetică: leziune exudativă („fibrin —cap") cu localizare în concavitatea anselor capilare periferice

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 71 C — Îngroşare neuniformă a membranei bazale glomerulare. M.E. × 22 000

Scanned with OKEN Scanner

ușoară și reversibilă, dar în unele cazuri se instalează o insuficiență renală acută ireversibilă care necesită aplicarea hemodializei. *Tratamentul* constă în echilibrarea metabolică prin regim diabetic cu sau fără medicație antidiabetică (insulină și/sau antidiabetice orale) și tratamentul adecvat al infecției urinare, hipertensiunii arteriale și a insuficienței renale.

10.6. Afectarea tubulo-interstițială în amiloidoză

Manifestările renale ale amiloidozei nu au caractere particulare. Ele se întîlnesc în boala amiloidă indiferent de etiologie și formă clinică. Afectarea renală este însă importantă atît prin frecvența sa, cît și prin faptul că reprezintă o cauză importantă de insuficiență renală cronică și deces în orice formă de amiloidoză. Forma anatomo-clinică cea mai importantă și mai caracteristică este nefropatia amiloidă glomerulară În glomerulopatia amiloidă pot fi observate depuneri de amiloid și în membranele bazale tubulare, precum și în interstițiu. Există însă și o *formă tubulo-interstițială a amiloidozei renale* caracterizată histologic prin importanța mai mare a depozitelor peritubulare și interstițiale de amiloid. Depunerile de amiloid afectează, în special, tubii colectori și ansa Henle. În stadiile avansate sînt afectați și tubii proximali care prezintă diverse grade de atrofie (fig. 72 A), cu picături lipidice în citoplasma nefroticelor și frecvenți cilindri eozinofili endotubulari (fig. 72 B). Modificările tubulare pot fi în parte și de natură ischemică, în cazurile în care depozitele de amiloid sînt predominant vasculare. În interstițiu există depozite de amiloid, uneori chiar masive și o fibroză difuză cu infiltrat limfoplasmocitar de intensitate variabilă. În microscopie electronică depozitele de amiloid au o structură distinct fibrilară. Fibrilele de amiloid au fost observate și în jurul membranei bazale tubulare, în pereții vaselor interstițiale și în celulele interstițiale. Imunofluorescența cu antiseruri specifice față de constituenții fibrilelor a dat uneori rezultate pozitive confirmînd depozitele interstițiale.

Tabloul clinico-biologic. Afectarea tubulo-interstițială se traduce prin alterarea capacității de concentrație și tulburări hidro-electrolitice severe, care pot fi evidențiate și la bolnavi la care funcția renală este relativ păstrată. Alteori afectarea tubulară are drept consecință o acidoza tubulară renală care este frecvent asociată stadiului de insuficiență renală. La acești bolnavi se găsește un deficit important al reabsorbției bicarbonatului. Pot fi uneori asociate și alte semne de disfuncție tubulară (glicozuria renală și aminoaciduria). Depozitele interstițiale masive de amiloid care înglobează și tubii colectori medulari pot avea drept consecință și apariția unui diabet insipid nefrogenic manifestat prin poliurie importantă și polidipsie. *Evoluția* este cea obișnuită a amiloidozei renale care duce la exitus în 2—3 ani de la stabilirea diagnosticului histologic. *Tratamentul.* În afara terapiei simptomatice a

Scanned with OKEN Scanner

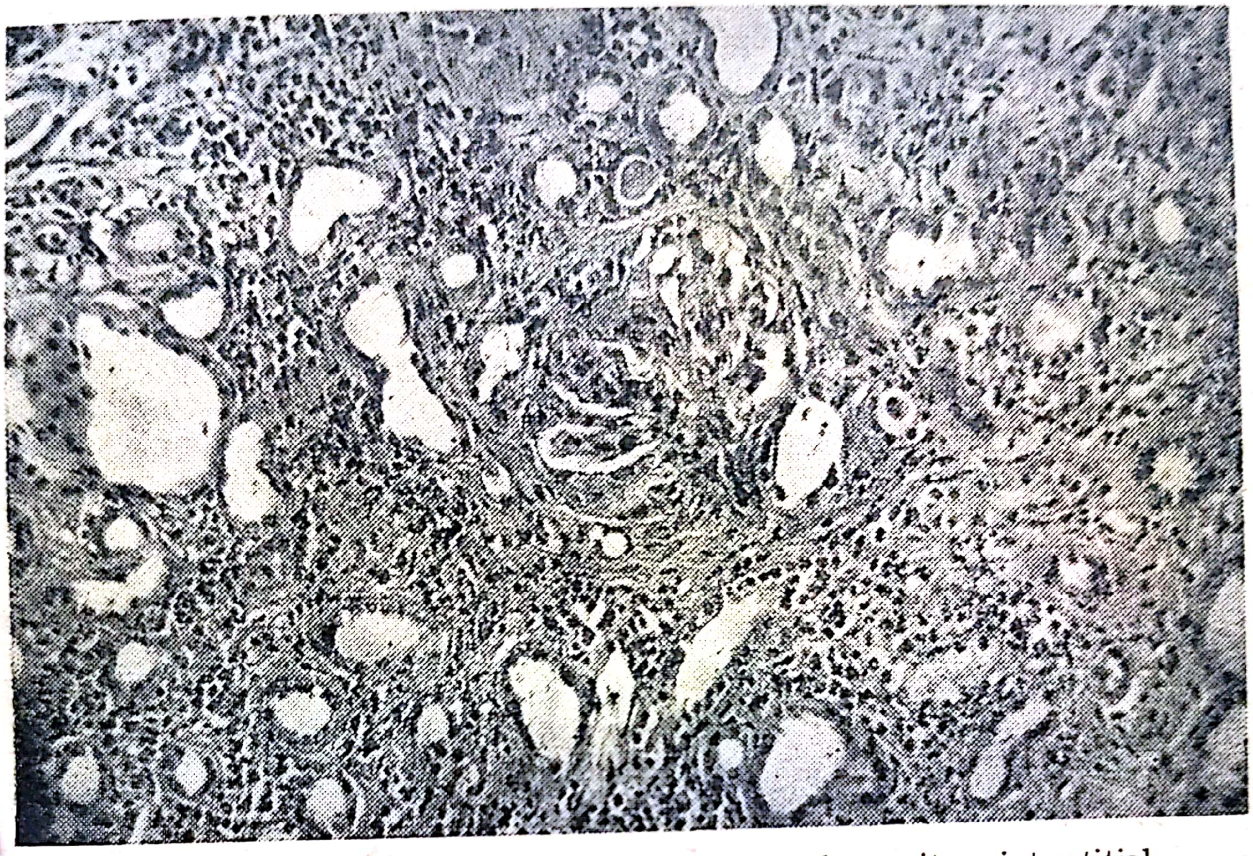


Fig. 72 A — Atrofii tubulare cu infiltrat limfoplasmocitar interstițial

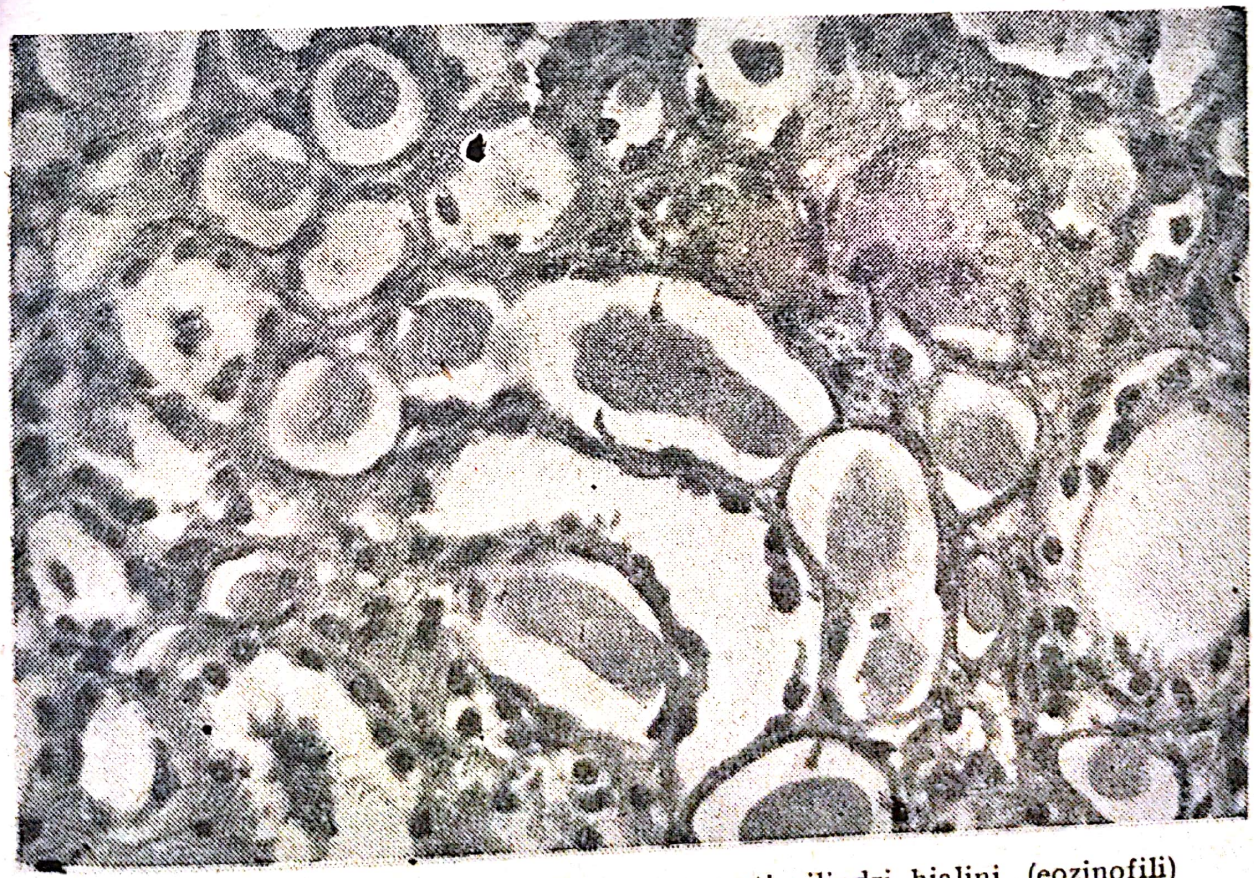


Fig. 72 B — Dilatări ale tubilor cu frecvenți cilindri hialini (eozinofili)

Scanned with OKEN Scanner

tulburărilor hidro-electrolitice și disfuncțiilor tubulare în amiloidoza secundară este indicat tratamentul etiologic, care poate duce, uneori, la vindecarea sau cel puțin la stabilizarea amiloidozei prin regresiunea parțială a depozitelor de amiloid (de ex. prin tratamentul tuberculozei, osteomielitei, rectocolitei ulcero-hemoragice, poliartritei reumatoide etc.). Dintre metodele de tratament patogenetic pot fi obținute unele rezultate cu Colchicină, prin care se urmărește blocarea depunerii de amiloid, și cu Dimetilsulfoxid (DMSO), care mobilizează depozitele de amiloid din țesutul conjunctiv, chiar în stadiul uremic al nefropatiei amiloide. În stadiul de insuficiență renală avansată se pot aplica dializa cronică sau transplantarea renală, dar rezultatele sînt mai puțin favorabile decît în alte forme de insuficiență renală terminală.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 11

NEFROPATII TUBULO-INTERSTIȚIALE ÎN DISPROTEINEMII

Disproteinemiile reprezintă un grup de boli caracterizate prin proliferarea excesivă a unei singure clone de celule producătoare de imunoglobuline. Rezultă astfel o supraproducție a unui singur tip de imunoglobulină completă sau a unui fragment de imunoglobulină (lanțuri grele sau ușoare). Aceste afecțiuni au mai fost denumite și *paraproteinemii* sau *discrazii plasmocitare.*

În acest grup sînt cuprinse: mielomul multiplu; macroglobulinemia Waldenström; boala lanțurilor grele; gamopatia monoclonală benignă; crioimunoglobulinemia mixtă.

Afectarea renală, deseori întîlnită în disproteinemii și mai ales în mielomul multiplu, este predominant tubulo-interstițială. Aceasta se explică prin rolul important pe care-l joacă rinichiul în catabolismul imunoglobulinelor. Greutatea moleculară mică a *lanțurilor ușoare* K și λ (22 000 daltoni) permite ca acestea să fie filtrate prin membrana bazală glomerulară. În proporție de 99% lanțurile ușoare filtrate sînt reabsorbite și degradate la nivelul tubului contort proximal, iar reabsorbția tubulară proximală în exces a acestor proteine poate duce la leziuni tubulare, precipitarea endotubulară a proteinelor și disfuncție tubulară proximală. Proteinele cu lanțuri grele nu sînt filtrate în mod normal prin glomeruli. Prin urmare nu apar leziuni de nefrotoxicitate la pacienții cu boala lanțurilor grele.

11.1. Afectarea tubulo-interstițială în mielomul multiplu

Afectarea renală se găsește la 40—70% din bolnavii cu mielom multiplu și are o importanță deosebită, deoarece reprezintă după infecție cea mai importantă cauză de aeces (50%) la bolnavii mielomatoși. Manifestările renale sînt de o mare varietate anatomo-clinică,

Scanned with OKEN Scanner

dar predomină net leziunile tubulo-interstițiale descrise sub denumirea de „rinichi mielomatos", caracterizat prin atrofie tubulară, cilindrii proteici intratubulari, asociați cu reacții de celule gigante, calcificări tubulare și amiloidoză renală secundară.

Morfopatologie. Macroscopic rinichii mielomatoși sînt deseori măriți de volum și apar tumefiați, cu suprafața fin granulară. *Microscopic* leziunile caracteristice sînt predominant localizate la nivelul tubilor și interstițiului, fiind reprezentate, în special, de atrofia tubulară și de fibroza interstițială. Aspectul cel mai particular îl constituie prezența unui mare număr de cilindri proteici intratubulari localizați mai ales în porțiunea distală a nefronilor, ansa Henle și tubii colectori. Cilindrii sînt de dimensiuni mari, omogeni și frecvent cu aspect fracturat sau lamelat. Se colorează intens eozinofil la periferie și în albastru în centru. Cilindrii prezintă uneori birefringență în lumină polarizată după colorația cu roșu de Congo. În plus se pot întîlni calcificări ale cilindrilor și ale epiteliului tubular. În mod caracteristic cilindri mielomatoși se însoțesc cu o reacție inflamatorie cu celule gigante multinucleate (fig. 73). Tubii cu cilindri sînt dilatați, iar peritubular pot apare celule

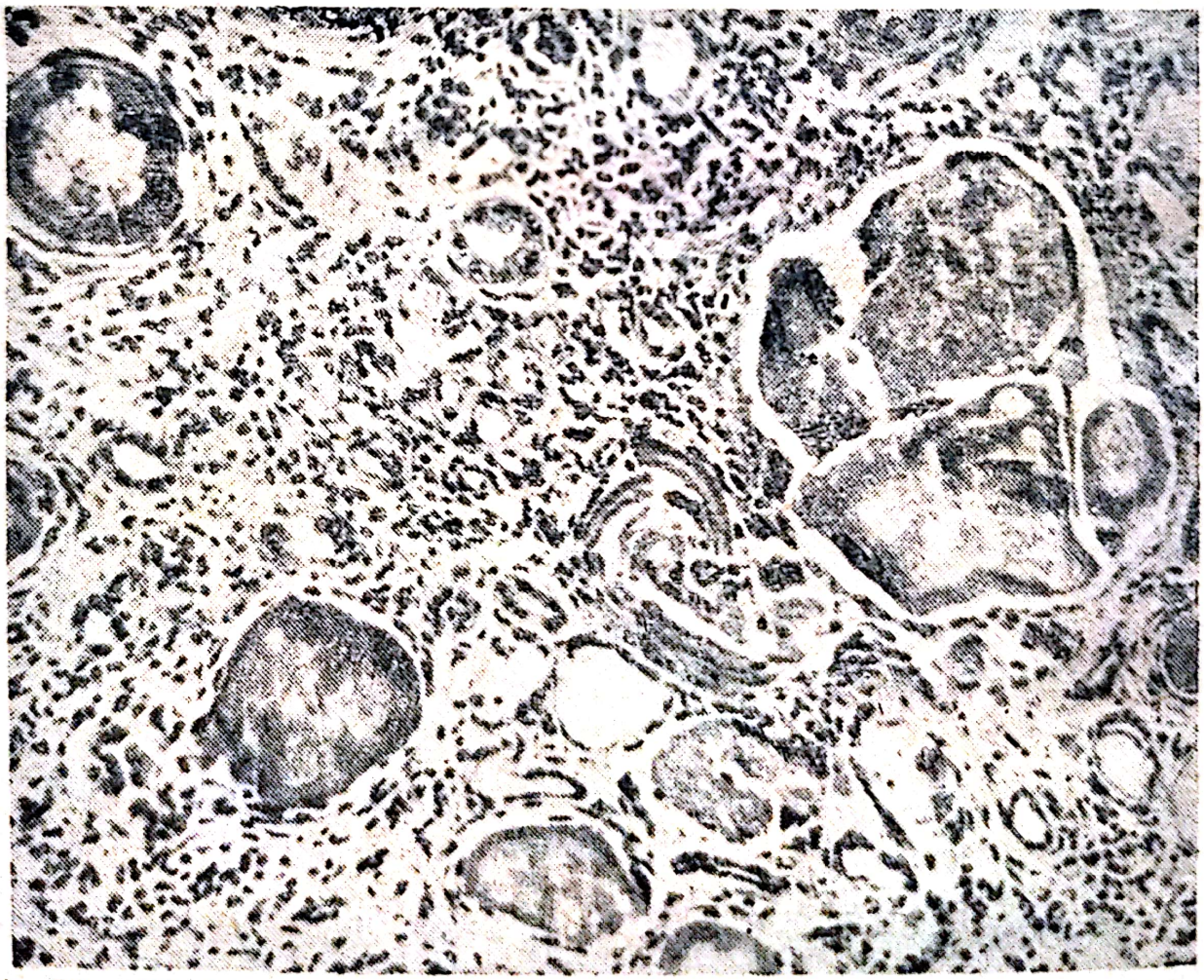


Fig. 73 — Cilindri proteici cu structură lamelară concentrică, cu celule gigante în vecinătate (aspect de celule sincițiale ale epiteliului tubular) și cu localizare în porțiunea distală a nefronilor

Scanned with OKEN Scanner

de corpi străini, leucocite polimorfonucleare, leucocite mononucleare și celule tubulare tumefiate. Polimorfonuclearele și mononuclearele par să provină din interstițiu prin ruptura membranei bazale tubulare, iar celulele gigante prin transformarea epiteloidă și fuziunea celulelor mononucleare. Prezența celulelor gigante în jurul cilindrilor este aproape patognomonică rinichiului mielomatos. Modificările epiteliului tubilor proximali și distali sînt foarte variabile. Există frecvent atrofie tubulară, asociată cu îngroșarea membranei bazale tubulare. În tubii contorți distali și tubii colectori care conțin cilindri, celulele tubulare sînt aplatizate sau prezintă diverse grade de degenerescență, chiar pînă la necroză celulară cu descuamare celulară și denudarea membranei bazale tubulare. Se întîlnesc deseori și aspecte de regenerare celulară tubulară. Modificările interstițiale sînt reprezentate de edem, infiltrat inflamator limfoplasmocitar și fibroză difuză. În unele cazuri există și infiltrat interstițial cu plasmocite. În marea majoritate a cazurilor apar și leziuni arteriale și arteriolare de nefroscleroză, legate în parte de vîrsta înaintată a pacienților cu mielom multiplu. Leziunile glomerulare sînt rar întîlnite și constau în îngroșarea difuză a mezangiului și scleroza unor glomeruli. În plus, rinichiul mielomatos poate fi sediul unor depuneri de amiloid în pereții arterelor intrarenale, ca și în interstițiu, membranele bazale tubulare și mezangiu.

În imunofluorescență pot apare aspecte de valoare diagnostică constînd în depuneri imune evidențiate la nivelul cilindrilor endotubulari prin antiseruri monospecifice pentru proteinele cu lanțuri ușoare (K sau λ). Evidențierea depunerilor de IgG, fibrinogen, albumină, proteină Tamm-Horsfall și fracțiuni ale complementului este necaracteristică și nu are valoare diagnostică.

În microscopia electronică se observă anumite particularități ale cilindrilor mielomatoși intratubulari, care au aspect eterogen și fin granular cu mănunchiuri de fibrile, îndeosebi la periferia cilindrilor. Aceste fibrile par să prezinte caractere similare cu cele ale proteinei Tamm-Horsfall. Particularitatea cea mai remarcabilă a cilindrilor mielomatoși este prezența de cristale electron-dense, de mărime și formă variabile, unele avînd o substructură de linii fine și paralele. Nefrocitele din vecinătatea cilindrilor prezintă modificări degenerative nespecifice, cu creșterea numărului de lizozomi. Unele celule sînt turtite, iar altele înalte fiind dispuse pe alocuri în mai multe straturi. Membranele celulare sînt deseori distruse, iar citoplasma și organitele celulare pot trece liber în lumenul tubular din jurul cilindrilor.

Patogeneza nefropatiei mielomatoase este direct legată în majoritatea cazurilor de producția de proteine monoclonale anormale și de excreția crescută de proteine cu lanțuri ușoare, care în cantitate excesivă exercită un efect toxic direct. Lanțurile ușoare pot precipita fie în tubii proximali, fie în tubii distali și colectori în zonele de concentrare și acidifiere a urinii. În patogeneza leziunilor tubulo-interstițiale

Scanned with OKEN Scanner

din mielomul multiplu intervin și alți factori patogenetici, cum sînt: tulburări metabolice asociate mielomului (în special hipercalcemia, hiperuricemia, deshidratarea extracelulară) și prezența cilindrilor mielomatoși.

Unele manifestări tubulo-interstițiale sînt însă de natură iatrogenă, fiind consecința investigațiilor radiologice cu substanțe de contrast sau urmare a terapiei citostatice. În producerea leziunilor renale mai poate interveni pielonefrita secundară și factori obstructivi (depozite amiloide ureterale, nefrolitiază, necroză papilară sau formare de cilindri bazinetali proteici de dimensiuni mari).

Tabloul clinico-biologic. Afectarea tubulo-interstițială din rinichiul mielomatos se traduce prin manifestări renale multiple: proteinurie; insuficiență renală acută; insuficiență renală cronică progresivă; disfuncții tubulare renale izolate sau asociate; amiloidoză; infecția tractului urinar și pielonefrită secundară; nefropatie obstructivă.

Proteinuria este manifestarea cea mai precoce și mai frecventă; apare în 60—90% din cazuri și poate fi singura manifestare a mielomului timp de mai multe luni sau chiar ani. Proteinuria aparent izolată poate constitui un semn diagnostic important cînd este foarte crescută, dar nu se însoțește de edeme sau de sindrom nefrotic. De obicei, depășește 2—4 g/zi și poate ajunge la 20—30 g/24 h. Analiza calitativă a proteinuriei este de importanță deosebită. La 70% din pacienți electroforeza evidențiază prezența unui „vîrf" imunoglobulinic monoclonal. Vîrfurile monoclonale sînt constituite, în majoritatea cazurilor, din proteine cu lanțuri ușoare de tip *K* sau λ, care pot fi asociate cu alte proteine plasmatice. Proteinuria „clasică" de tip Bence-Jones, care apare în 95% din cazuri, este constituită din proteine cu greutate moleculară mică reprezentînd monomeri sau dimeri ai lanțurilor ușoare de imunoglobuline. Această proteinurie are caractere particulare de termosolubilitate (apare la 56°C și dispare la 100°C), care este inconstantă. Lanțurile ușoare sînt evidențiate prin precipitare cu acid sulfosalicilic, dar tipul de proteinurie poate fi precizat prin electroforeză sau imunoelectroforeză pe urină concentrată, cu seruri imune monospecifice (anti-*K* și anti-λ). Prezența în urină de beta 2- și alfa 2-globuline traduce leziunea celulară tubulară. Evidențierea în urină în cantități mari a altor proteine plasmatice (albumină sau globulină) sugerează prezența concomitentă a unei nefropatii glomerulare, prin amiloidoză, crioimunoglobulinemie sau alte leziuni specific legate de proteinele cu lanțuri ușoare.

Insuficiența renală acută survine la aproximativ 7% din bolnavii cu mielom multiplu care nu prezentau anterior semne de deficit funcțional renal, dar poate apare și la pacienți cu insuficiență renală preexistentă. Insuficiența renală acută este deseori declanșată de factori etiologici favorizanți, care acționează izolat sau sinergic: deshidratare

Scanned with OKEN Scanner

extracelulară; hipercalcemie; hiperuricemie; febră; infecții; colaps; hemoragii; litiază obstructivă (calcică sau urică); hipervîscozitate; agenți citotoxici; antibiotice nefrotoxice; examinări radiologice cu substanțe de contrast. Majoritatea factorilor menționați pot declanșa precipitarea intratubulară a proteinelor mielomatoase. În aproape toate cazurile de insuficiență renală acută din mielomul multiplu s-a dovedit prezența proteinuriei cu lanțuri ușoare. Este posibil să intervină și o interacțiune dintre proteinele Bence-Jones și proteina Tamm-Horsfall, fenomen favorizat de deshidratare și un pH urinar acid. Rareori insuficiența renală este consecința hipervîscozității sanguine datorată concentrației crescute de paraproteine (de tip IgM, IgG sau IgA) care duce la alterarea microcirculației renale. Insuficiența renală acută este consecința directă a formării de cilindri intratubulari și reducerii secundare a circulației intrarenale. În general s-a relatat că insuficiența renală acută din rinichiul mielomatos are o evoluție nefavorabilă în majoritatea cazurilor, dar date recente arată uneori posibilitatea unei ameliorări a funcției renale în cîteva luni.

Insuficiența renală cronică este manifestarea caracteristică nefropatiei tubulo-interstițiale din rinichiul mielomatos. Survine la 40—70% din bolnavi, îndeosebi la cei cu proteinurie cu lanțuri ușoare. Insuficiența renală progresivă este mai frecventă în cazuri cu proteinurie Bence-Jones, a cărei intensitate pare să fie corelată cu severitatea insuficienței renale. Insuficiența renală cronică poate fi legată și de alte cauze, cum ar fi hipercalcemia, hiperuricemia, amiloidoza, invadarea directă a rinichiului cu plasmocite, infecția tractului urinar și pielonefrita. De obicei, insuficiența renală cronică se instalează insidios, fără manifestări clinice deosebite, traducîndu-se numai prin semne biologice (proteinurie și leucociturie), după care într-un interval relativ scurt apar semne de insuficiență renală, asociate cu creșterea ureei și creatininei sanguine. De regulă, hematuria lipsește, ca și hipertensiunea arterială și edemele. Evoluția insuficienței renale progresive este variabilă, dar pînă la 50% din pacienți decedează în uremie, la un interval de un an de la descoperirea insuficienței renale.

Disfuncțiile tubulare renale pot apare izolat sau sînt asociate. Ele constau în prezența proteinuriei Bence-Jones, disfuncție tubulară proximală cu sindrom Fanconi, acidoză tubulară distală, deficit al mecanismului de concentrație (datorat în parte și hipervîscozității sanguine) și diabet insipid nefrogen. Aceste anomalii tubulare renale pot apare cu mult timp înainte ca mielomul să devină clinic manifest. Excreția crescută de proteine cu lanțuri ușoare, în special de tip kappa, pare să fie factorul cel mai important în producerea deficitului tubular proximal cu sindrom Fanconi complet (aminoacidurie, glicozurie renală, acidoză tubulară renală de tip proximal, hipokaliemie, hipofosfatemie și hipouricemie). Sindromul Fanconi poate apare cu

Scanned with OKEN Scanner

10—15 ani înaintea manifestărilor clinice ale mielomului multiplu. Anomaliile tubulare sînt deseori prezente chiar în lipsa scăderii filtrației glomerulare.

Amiloidoza este frecvent întîlnită în mielomul multiplu (5—15% din cazuri) și se poate manifesta prin sindrom nefrotic. Morfopatologic depunerile amiloide interesează vasele sanguine, interstițiul și membranele bazale tubulare și mai puțin frecvent glomerulii. În jurul depozitelor de amiloid se văd unele celule gigante. În cazul cînd depozitele amiloide predomină de-a lungul membranelor bazale tubulare, în interstițiu apar disfuncții tubulare constînd în diminuarea capacității de acidifiere și concentrații urinare. Bolnavii cu mielom care fac amiloidoză au o evoluție mai gravă și mai rapidă spre insuficiență renală și exitus.

Infecția tractului urinar este deosebit de frecventă la mileomatoși și poate duce uneori la pielonefrită acută sau cronică. Mecanismele patogenetice care intervin sînt legate de tratamentul citotoxic, obstrucția intratubulară și diminuarea răspunsului imun umoral, evidențiat prin scăderea concentrației serice a imunoglobulinelor normale, urmată de scăderea rezistenței la infecții și instalarea progresivă a insuficienței renale. Evoluția clinică a infecției urinare poate fi asimptomatică sau se poate traduce prin semne obișnuite ale pielonefritei și reprezintă un factor de agravare a prognosticului, infecția fiind o cauză de mortalitate în 50% din cazuri. Urocultura poate evidenția germeni bacterieni, dar în stadiile finale se izolează deseori agenți virali sau fungici.

Nefropatia obstructivă poate fi secundară depozitelor amiloide ureterale, nefrolitiazei calcice sau urice, necrozei papilare, obstrucției bazinetale prin precipitarea de proteine, precum și dilatării tubulare și atrofiei cu fibroză interstițială în cazul unor obstrucții severe și prelungite.

Tratamentul rinichiului mielomatos constă în primul rînd în chimioterapia antineoplazică, în special cu Melphalan și Ciclofosfamidă, care pot diminua producerea și excreția de proteine mielomatoase, ducînd indirect la corectarea hipercalcemiei și anemiei. Pentru prevenirea sau diminuarea riscului complicațiilor renale și progresiunii spre insuficiență renală sînt deosebit de importante unele principii generale care trebuie strict aplicate la toți bolnavii: asigurarea permanentă a unei hidratări corespunzătoare prin ingestie de lichide și evitarea utilizării diureticelor; se va recomanda în același timp o ingestie mare de sodiu (chiar 100—150 mEq/zi) deoarece menținerea unei expansiuni volemice la pacienții care excretă lanțuri ușoare în cantitate mare, poate împiedica dezvoltarea insuficienței renale și hipercalcemiei; se va evita imobilizarea prelungită care poate agrava starea de hipercalcemie; investigațiile care necesită administrarea de substanțe de contrast vor fi evitate, iar în cazul cînd sînt strict necesare se va asigura o hidratare prealabilă; se vor controla periodic ureea și creatinina sanguină, globulinele serice,

Scanned with OKEN Scanner

vîscozitatea, calcemia și uricemia; controlul sedimentului urinar și uroculturii pentru depistarea precoce a infecției tractului urinar; evitarea manevrelor instrumentale pe tractul genito-urinar; utilizarea cu precauție deosebită a drogurilor cu potențial nefrotoxic.

Măsurile terapeutice specifice includ: tratamentul precoce și energic al hipercalcemiei prin reechilibrarea hidro-electrolitică corectă, activitate fizică și influențarea metabolismului calcic (perfuzie cu NaCl izotonică și administrarea de Prednison în doze de 1 mg/kg pentru reducerea rezorbției osoase); tratamentul hiperuricemiei prin regim dietetic, cură de diureză, alcalinizarea urinilor și administrarea de Alopurinol; antibioterapia adecvată infecției tractului urinar, evitîndu-se antibioticele nefrotoxice și adaptîndu-se dozele în raport cu stadiul insuficienței renale; în caz de hipervîscozitate manifestă se poate obține uneori o ameliorare rapidă prin plasmafereză; în cazul instalării insuficienței renale acute este necesară reechilibrarea hidro-electrolitică promptă și adecvată și aplicarea dializei, mai ales a dializei peritoneale, care poate sustrage o cantitate mai importantă de paraproteine; la bolnavii cu insuficiență renală cronică se recomandă, pe lîngă tratamentul simptomatic, aplicarea hemodializei cronice, care poate ameliora semnele uremiei, permițînd astfel aplicarea chimioterapiei specifice. Rezultatele sînt în general satisfăcătoare, însă prognosticul este mai rezervat la bolnavii mielomatoși cu manifestări extrarenale severe, complicații infecțioase sau care nu sînt stabilizați prin chimioterapie. Transplantarea renală ar putea fi recomandată la pacienții la care insuficiența renală reprezintă principala complicație clinică deși în general rezultatele sînt mai puțin satisfăcătoare decît în alte insuficiențe renale terminale.

11.2. Afectarea tubulo-interstițială în boala Waldenström

În macroglobulinemia Waldenström afectarea renală este frecventă, dar manifestările clinice sînt mai puțin severe decît în mielomul multiplu. *Morfopatologic* leziunile sînt predominant glomerulare, fiind caracterizate prin prezența unor trombi intracapilari mari, eozinofili, de tip fibrinoid, formați în întregime din IgM și asociați deseori cu scleroză mezangială. Leziunile tubulo-interstițiale sînt mai puțin evidente, dar tubii pot prezenta diverse grade de atrofie cu prezența de cilindri în lumen, cu reacție macrofagică și formarea de sinciții epiteliale care însă sînt mai puțin marcate decît în mielomul multiplu. Este frecventă prezența în interstițiu a unor agregate formate din limfocite atipice similare cu cele descrise în măduva osoasă. Vasele intrarenale nu prezintă modificări semnificative. Amiloidoza se găsește la 10—15% din

Scanned with OKEN Scanner

bolnavi și poate afecta, în afară de glomeruli, și membranele bazale tubulare.

Patogeneza leziunilor renale este legată de mecanisme multiple: infiltrarea parenchimului renal cu celule limfocitoide, sindromul de hipervîscozitate și depunerea de amiloid. Spre deosebire de mielom nefropatia nu este, de obicei, produsă de prezența cilindrilor proteici.

Tabloul clinico-biologic este sărac în semne și necaracteristic. În 30% din cazuri bolnavii pot prezenta o proteinurie asimptomatică, iar în unele cazuri aceasta este manifestă, asociindu-se în prezența leziunilor glomerulare cu instalarea unui sindrom nefrotic. Doar la unii pacienți proteinuria este constituită fie din lanțuri ușoare, fie din proteină Bence-Jones și IgM. În caz de proteinurie masivă aceasta este calitativ de tip mixt și neselectivă explicînd apariția mai rară a cilindrilor endotubulari. Dacă proteinuria este constituită mai ales din albumine și globuline, afectarea glomerulară este mai importantă. Se mai pot constata uneori hematurie și leucociturie. Insuficiența renală este de obicei, ușoară și rareori apare o insuficiență renală acută, mai ales în caz de deshidratare severă. Insuficiența renală cronică este de asemenea rar întîlnită. Moartea în insuficiență renală survine rareori și este secundară obstrucției fluxului sanguin prin depozite intracapilare severe de imunoglobuline, precum și hipervîscozității sanguine și deshidratării. Spre deosebire de rinichiul mielomatos, blocajul tubular prin cilindri proteici este neobișnuit în macroglobulinemie. La pacienții cu infiltrație celulară renală masivă, sedimentul urinar conține uneori celule plasmocitare, iar la cei cu sindrom de hipervîscozitate, care apare frecvent în cursul evoluției macroglobulinemiei, survine alterarea capacității de concentrație, hematurie și creșterea ureei sanguine. Afectarea renală poate fi prevenită în parte prin *tratarea* precoce a macroglobulinemiei cu Clorambucil și mai rar cu Melphalan sau Ciclofosfamidă, ca și prin terapia sindromului de hipervîscozitate prin plasmafereză aplicată intermitent.

În **boala lanțurilor grele,** *gamopatia monoclonală benignă* și *crioimunoglobulinemia mixtă*, afectarea tubulo-interstițială este rară. S-au relatat în unele cazuri de crioimunoglobulinemie mixtă depozite granulare tubulo-interstițiale conținînd IgG, IgM și C_3, depozite considerate cel puțin în parte, drept complexe imune IgM-anti-IgM. Evidențierea de IgM în urină poate avea valoare diagnostică.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 12

NEFROPATII TUBULO-INTERSTIȚIALE ÎN AFECȚIUNI MALIGNE EXTRARENALE

Afectarea tubulo-interstițială în diverse afecțiuni maligne extrarenale se poate produce fie prin invazie tumorală directă a parenchimului renal sau a căilor urinare, fie în mod indirect prin mecanisme multiple: afectarea imunologică a parenchimului renal (prin leziuni glomerulare și tubulo-interstițiale) și prin amiloidoză; anomalii metabolice (hipercalcemie, hiperuricemie ș.a.); cauze iatrogene (chimioterapie antitumorală, toxice, iradiere).

Leziunile rinichiului pot apare în diverse cancere viscerale (pulmonar, prostatic, mamar, uterin, ovarian, gastric, colo-rectal, hepatic, pancreatic ș.a.) și în unele hemopatii maligne (leucemii și limfoame).

12.1. Invadarea tumorală directă

Morfopatologie. Infiltrația parenchimului renal apare mai frecvent în sindroamele mielo- și limfoproliferative și mai rar prin diseminare metastatică a unor cancere viscerale. În *limfoamele* maligne invazia interstițiului renal apare în 30—60% din cazuri, mai ales în limfoamele nehodgkiniene. Infiltrația este mai frecventă în medulară unde se prezintă sub formă de noduli mici și mai rar difuză. Leziunile sînt, de obicei, bilaterale și doar în 5—25% din cazuri sînt unilaterale. Histologic se constată celule neoplazice de tip limfocitar sau limfoblastic, la nivelul interstițiului, în timp ce tubii nu prezintă decît modificări de compresiune, iar membranele bazale tubulare sînt de obicei intacte. Caracterul uniform al celulelor diferențiază infiltratul inflamator neoplazic, care este mononuclear, de cele inflamatorii reacționale. Imunofluorescența și colorația peroxidazică permit o diferențiere mai corectă a tipului de infiltrat.

Scanned with OKEN Scanner

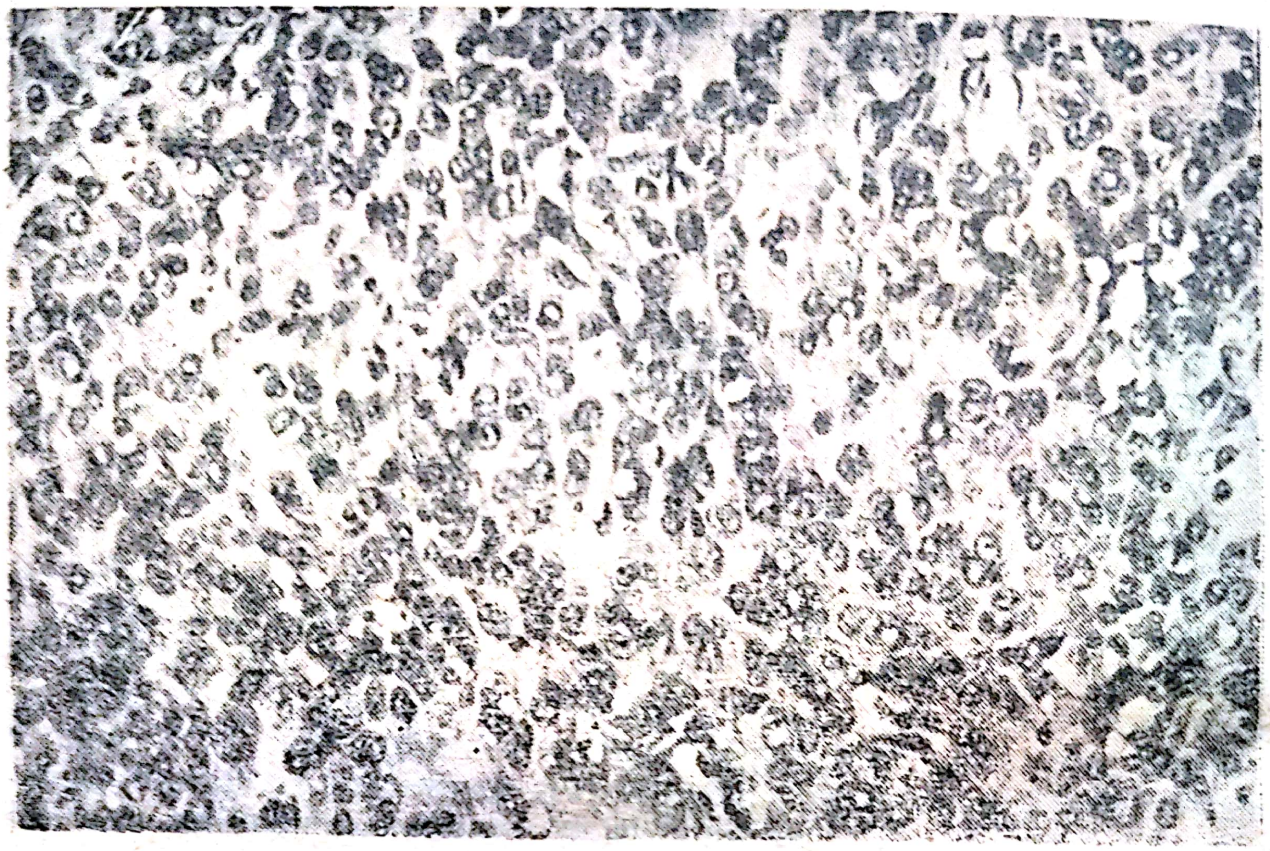


Fig. 74 — Metastaza unui carcinom anaplazic cu atrofia și dispariția structurilor tubulare

În *leucemii* infiltrația leucemică este mai frecventă decît în limfoame (50—75% din cazuri). Infiltratul leucemic interstițial este mai ales difuz și rareori nodular, fiind aproape întotdeauna bilateral. În *diverse cancere viscerale* pot apare metastaze renale la 7—10% din pacienți. Ca și în hemopatiile maligne, glomerulii sînt mai rezistenți la invazia neoplazică, în timp ce tubii sînt deseori sever lezați, fiind chiar distruși (fig. 74).

Manifestările clinice ale invadării tumorale. În limfoame manifestările clinice sînt uneori absente. Rinichii pot fi măriți de volum, palpabili și dureroși. Insuficiența renală acută este rară. În caz de afectare tubulo-interstițială difuză se poate instala rareori insuficiență renală cronică asociată eventual cu disfuncție tubulară proximală (aminoacidurie, glicozurie, fosfaturie și uricozurie). În *leucemii* infiltrația interstițiului nu se asociază obișnuit cu manifestări clinice. În *diverse cancere viscerale* se poate constata rareori creșterea de volum a rinichilor. Singura manifestare clinică poate fi hematuria microscopică, în timp ce un deficit funcțional renal important este cu totul neobișnuit, deoarece metastazele nu ajung aproape niciodată să înlocuiască extensiv parenchimul renal funcțional.

Scanned with OKEN Scanner

12.2. Afectarea tubulo-interstițială de cauze metabolice

Hipercalcemia poate apare drept complicație în cursul unor afecțiuni neoplazice diverse, fie prin lezare osoasă malignă directă, fie prin diferite alte mecanisme (osteoclastice, tulburări ale metabolismului vitaminei D și factori limfocitari care intervin asupra rezorbției osoase). În plus, mai pot interveni: parathormonul (PTH), factori cu acțiune de tip PTH, diverse prostaglandine, imobilizarea prelungită și tratamentul hormonal. În leucemie hipercalcemia de diverse cauze survine la 2,5% din cazuri și ajunge la valori de 14 mg%, însoțindu-se de retenție azotată și insuficiență renală. Și cancerele viscerale (mai ales cel mamar și pulmonar) se pot deseori asocia cu hipercalcemie. Leziunile tubulo-interstițiale secundare hipercalcemiei la acești bolnavi pot fi consecutive apariției unei nefrite interstițiale cronice, obstrucției tubulare sau litiazei calcice. Consecutiv hipercalcemiei pot apare tulburări funcționale destul de caracteristice: scăderea capacității de concentrație, diminuarea fluxului sanguin renal și filtrației glomerulare, acidoză tubulară distală.

Hiperuricemia apare deseori în leucemii, mai ales în forma acută limfoblastică și în limfoame, datorită metabolismului accelerat al nucleoproteinelor din aceste boli sau în mod secundar chimioterapiei antineoplazice ori radioterapiei. Excreția urinară crescută a acidului uric, precum și urinile concentrate cu $\not p$H acid (din cauza vărsăturilor și febrei) creează condiții favorabile de precipitare intratubulară a acidului uric în segmentele distale ale nefronului. Poate apare astfel o nefrită hiperuricemică acută care se traduce clinic prin instalarea unei insuficiențe renale acute. În unele cazuri de boală Hodgkin și leucemie monocitară se poate constata o hipouricemie (prin creșterea clearance-ului acidului uric) asociată uneori cu sindrom Fanconi.

Hipokaliemia poate surveni mai ales în cancerele extrarenale, care duc la diaree importantă și prelungită (de ex. în adenocarcinoamele viloase, sindromul Zollinger-Ellison, adenocarcinoamele suprarenale și în tumorile cu secreție crescută de renină). În afecțiunile neoplazice asociate cu hipokaliemie, pot surveni leziuni tubulo-interstițiale caracteristice nefropatiei kaliopenice caracterizate prin vacuolizarea celulelor epiteliale tubulare și prezența unui infiltrat interstițial. Manifestările clinice se traduc prin incapacitatea de concentrare maximă a urinii rezistentă la vasopresină, asociată cu poliurie, acidoză tubulară renală și sindrom Fanconi.

Lizozimuria sau muramidazuria poate apare la unii bolnavi cu leucemie monocitară sau mielomonocitară. În aceste cazuri se constată o disfuncție tubulară cu proteinurie de tip tubular, lizozimurie crescută și azotemie.

Scanned with OKEN Scanner

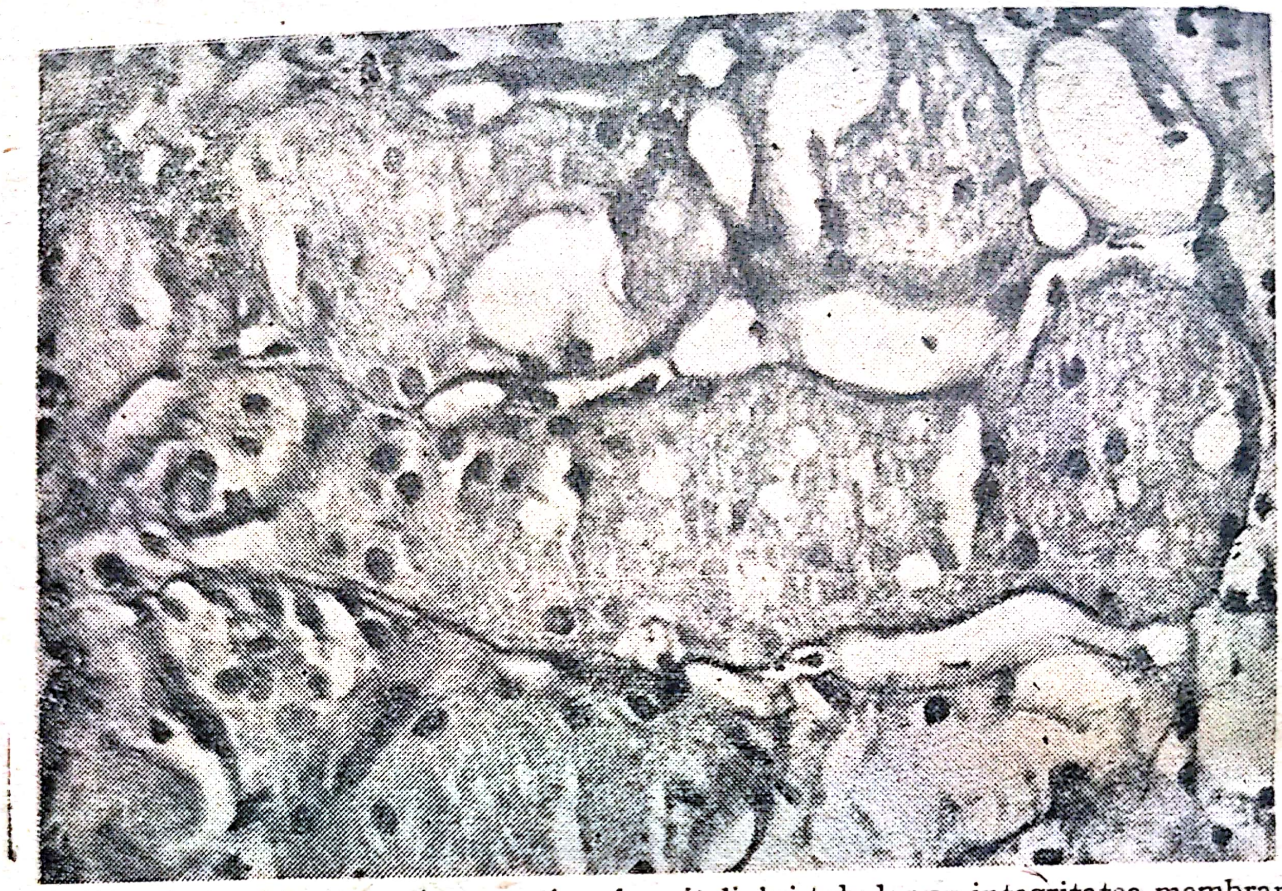


Fig. 75— Leziuni degenerativ-necrotice ale epiteliului tubular cu integritatea membranei bazale (intoxicație cu sulfamide)

12.3. Afectarea tubulo-interstițială prin nefropatie obstructivă

În diverse afecțiuni maligne poate apare o nefropatie obstructivă caracterizată prin dilatație și atrofie tubulară asociate cu fibroză interstițială, datorată unei compresiuni ureterele sau infiltrației parietale, unei litiaze secundare sau fibroze retroperitoneale. Nefropatia obstructivă la bolnavii cu afecțiuni maligne predispune frecvent la infecția tractului urinar cu pielonefrită cronică sau chiar la stări septicemice.

12.4. Afectarea tubulo-interstițială de cauză iatrogenă

Aplicarea medicamentelor chimioterapice anticanceroase (Metotrexat, Streptozotocină, Ciclofosfamidă, Puromicină, Cisplatinium ș.a.) și a antibioticelor nefrotoxice, pot duce la instalarea unor leziuni tubulo-interstițiale diverse asociate cu disfuncții tubulare sau chiar cu insuficiență renală acută (fig. 75). De asemenea, iradierea pelvisului și abdomenului în cazul cancerelor abdominale și retroperitoneale se poate complica cu o nefrită tubulo-interstițială de iradiere, cu atrofii tubulare și fibroză interstițială cronică prin leziuni toxice directe, sau indirect prin leziuni ischemice sau prin coagulare intravasculară.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 13

NEFROPATII TUBULO-INTERSTIȚIALE PRIN AGENȚI FIZICI

Diverși agenți fizici (șocul termic, șocul electric, iradierea) pot duce la afectarea structurilor tubulo-interstițiale.

Șocul termic. Expunerea la temperaturi excesiv de ridicate, în condiții neobișnuite de mediu ambiant sau în anumite profesiuni, în special la persoane neadaptate, poate reprezenta o cauză de insuficiență renală acută asociată cu tulburării generale grave, cum sînt: depleția de volum, colapsul circulator, rabdomioliza și coagularea intravasculară diseminată. În instalarea insuficienței renale acute pot interveni unii factori favorizanți (depleția preexistentă de volum, depleția de potasiu, deficitul procesului de sudorație și efortul muscular excesiv).

Nefropatia de iradiere. Rinichii au o susceptibilitate variabilă la acțiunea razelor X, în raport cu doza totală aplicată și cu durata tratamentului. De obicei, o iradiere de peste 2 000 de rad aplicată pe rinichi, în decurs de cîteva săptămîni, poate duce la o nefropatie de iradiere care se poate manifesta acut sau cronic. În practică boala este rareori întîlnită în prezent, putînd apare mai ales după iradierea unor tumori abdominale retroperitoneale. *Morfopatologie.* Iradierea terapeutică poate afecta toate structurile parenchimului renal, însă în grade variabile. Cele mai sensibile structuri sînt: epiteliul tubular, endoteliul, mezangiul glomerular și membranele bazale ale pereților vasculari. Primele modificări sînt reprezentate de degenerarea celulară a epiteliului tubular și endoteliului glomerular. Tubulo-interstițial, cele mai precoce modificări sînt reprezentate de congestia tubulară, extravazarea sanguină și edemul interstițial. În microscopia electronică se observă la nivelul celulelor tubulare fragmentarea sau absența mitocondriilor, dispariția marginii „în perie", dilatația reticolului endoplasmatic neted, vacuolizarea și formarea de picături hialine. Epiteliul tubular apare distorsionat și tumefiat. Se observă picnoze, kariorexis și kariolisis. De obicei, tubii contorți proximali sînt mai afectați decît cei distali. Modificările tubulare sînt urmate de fibroză interstițială. Leziunile glomerulare constau

Scanned with OKEN Scanner

în creșterea mezangiului, formarea de material membranoid, detașarea celulelor endoteliale și degenerarea celulelor epitaliale cu fuziunea pedicelelor. Leziunile vasculare sînt constant întîlnite, mai ales la nivelul arterelor interlobulare și arteriolelor, care prezintă leziuni de arteriolohialinoză și degenerare fibrinoidă similare cu cele din nefroangioscleroza malignă (fig. 76). *Patogeneza* constă în dezvoltarea unui proces inflamator cronic care duce la degenerescența structurilor renale și la involuția lor fibroasă. Procesul dominant este afectarea vasculară, care are drept consecință apariția unei nefropatii ischemice interesînd și structurile tubulo-interstițiale. *Tablou clinic* cuprinde manifestări variate care apar la un interval îndelungat după expunerea la iradiere (6—12 luni sau chiar mai mulți ani). *Nefropatia acută de iradiere* se caracterizează prin edeme importante, hipertensiune arterială severă sau malignă și proteinurie de grade variate, sugerînd atingerea predominant glomerulară. Această formă evoluează grav, fiind dominată de hipertensiune arterială și insuficiență renală, în cîteva luni poate duce la deces sau alteori are o evoluție cronică. În *nefropatia cronică de iradiere* manifestările clinice apar în urma celor din forma acută sau se instalează insidios, la un interval mai lung, chiar de peste 10 ani. Tabloul clinic este nespecific, fiind în mare parte cel al unei nefrite interstițiale cronice. Proteinuria este frecventă, dar de mică intensitate, fiind de obicei sub 2 g/24 h, iar sedimentul urinar este

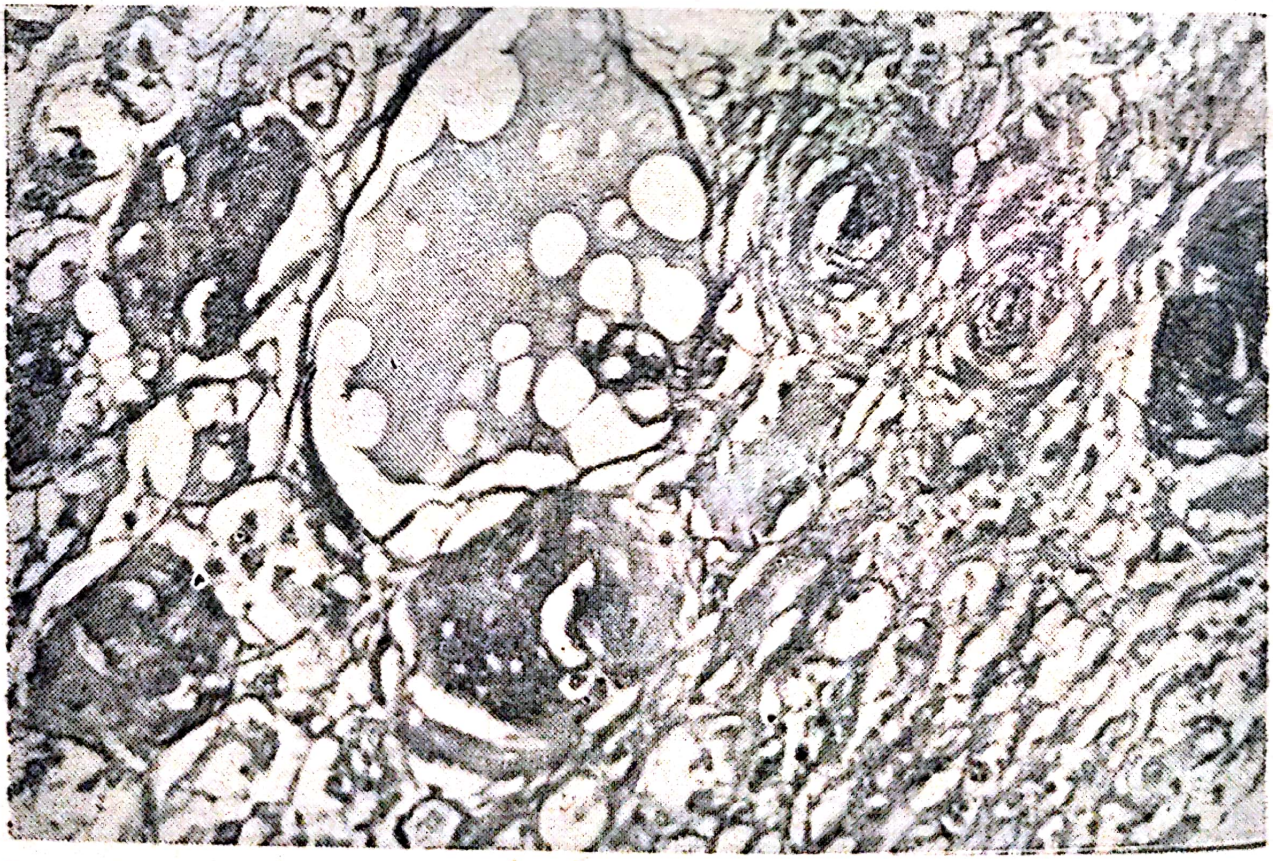


Fig. 76 — Nefrită cronică prin iradiere: fibroză difuză interstițială, cu atrofia tubilor, scleroze și necroze glomerulare; atrofii ale ghemului capilar glomerular, cu lărgirea spațiului de filtrare plin cu exudat proteic; hialinoza arterelor intralobulare

Scanned with OKEN Scanner

necaracteristic, cu un număr redus de leucocite, hematii și cilindri granulari. Bolnavii prezintă un deficit marcat al probei de concentrație, asociat uneori cu poliurie, care poate duce chiar la hipovolemie consecutivă. Alteori există tendință la hiperaldosteronism hiporeninemic cu hipokaliemie, pierdere de sare și acidoză metabolică hipercloremică. Hipertensiunea arterială care este obișnuit asociată, poate fi mai severă decît în alte NTI, datorită leziunilor vasculare extensive produse de iradiere. Apariția hipertensiunii arteriale maligne poate complica și agrava evoluția nefropatiei. Uneori hipertensiunea arterială severă sau malignă poate fi cauzată de o iradiere unilaterală. *Evoluția* nefropatiei de iradiere este variabilă, unii bolnavi supraviețuind și peste 10 ani. Prognosticul este legat îndeosebi de gravitatea hipertensiunii arteriale. În cazul nefropatiei acute de iradiere, hipertensiunea arterială malignă poate fi o cauză majoră de mortalitate. *Tratamentul* trebuie să fie în primul rînd preventiv, cu controlul atent al dozelor de iradiere și protejarea corespunzătoare a rinichilor. Terapia este în esență simptomatică leziunile renale fiind ireversibile. Este necesar un tratament antihipertensiv energic pentru evitarea leziunilor ischemice care accelerează evoluția spre insuficiență renală cronică. În cazurile în care se constată o inegalitate de mărime a rinichilor, poate fi vorba de o ischemie unilaterală care să justifice nefrectomia, cu condiția ca rinichiul contralateral să nu fie lezat.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 14

NEFROPATII TUBULO-INTERSTIȚIALE DE CAUZE MECANICE

În acest capitol vor fi prezentate cele mai importante nefropatii tubulo-interstițiale de cauze mecanice (nefropatia obstructivă și nefropatia de reflux) care au, în parte, mecanisme patogenetice similare. Importanța lor practică rezultă din incidența ridicată, legătura directă cu infecția urinară și pielonefrita și prin faptul că reprezintă o cauză majoră de insuficiență renală.

14.1. Nefropatia obstructivă

Termenul de nefropatie obstructivă se referă la leziunile parenchimului renal care apar drept consecință directă a obstrucției tractului urinar, indiferent de cauza acesteia, în timp ce denumirea de *uropatie obstructivă* reflectă modificările obstructive ale tractului urinar care pot fi sau nu asociate cu afectarea parenchimului renal. Nefropatia obstructivă este frecvent întîlnită în practică și reprezintă o cauză importantă de insuficiență renală, fiind constatată autoptic la 25% din cazurile decedate prin sau în uremie. Importanța practică deosebită a acestei nefropatii rezultă și din faptul că afectarea renală poate fi prevenită. Insuficiența renală datorată nefropatiei obstructive poate fi reversibilă după îndepărtarea obstacolului, dacă leziunea este recunoscută precoce și tratată în mod corespunzător.

Etiologie. Modificările produse de obstrucția urinară asupra parenchimului renal sînt variate în raport cu: *gradul* obstrucției (completă sau incompletă), *durata* obstrucției (acută, subacută sau cronică), *sediul* obstrucției (superioară sau inferioară în raport cu orificiul ureteral, precum și cu *uni-* sau *bilateralitatea* acesteia (obstrucțiile inferioare fiind în esență bilaterale). Cauzele nefropatiei obstructive sînt foarte variate. Pot fi deosebite două grupe de cauze: *intrinseci* și *extrinseci* (tabelul 8). *Incidența* nefropatiei obstructive variază în raport cu vîrsta și sexul; la copii este relativ mare la ambele sexe, mai ales datorită malformații-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 8

Cauzele nefropatiei obstructive

1. *Obstrucții renale*
— Extrinseci (tumori, inflamații de vecinătate);
— Intrinseci (calculi caliceali; tumori renale; chisturi; tuberculoză renală; nefropatii toxice; nefropatie uratică acută; proteinurie Bence — Jones; hidronefroză congenitală)

2. *Obstrucții bazinetale și ureterale*
— Extrinseci (stricturi congenitale sau dobîndite; fibroză retroperitoneală; tumori sau inflamații retroperitoneale; tuberculoză; leziuni de iradiere; ligaturi chirurgicale; ureter retrocav; adenopatii retroperitoneale; anevrism aortic; traumatisme; prolaps uterin; vase aberante și bride fibroase)
— Intrinseci (calculi; tumori; cheaguri sanguine; sfacele papilare; tuberculoză; ureterocel; reflux vezico-ureteral și megaureter)

3. *Obstrucții vezicale*
— Extrinseci (anomalii congenitale; compresiuni prin tumori sau inflamații; vezică neurogenă; paraplegie traumatică; leziuni medulare (diabet zaharat, spină bifidă și tabes); retracție vezicală după iradiere
— Intrinseci (tumori; calculi; cheaguri de sînge; diverticuli; scleroză sfincteriană; disectazie de col vezical; cistită interstițială)

4. *Obstrucții ureterale*
— Extrinseci (adenom periureteral; carcinom prostatic; stricturi congenitale sau dobîndite; stenoză a meatului ureteral; corpi străini și traumatisme cu rupturi)
— Intrinseci (valvule ureterale, tuberculoză; cancer; uretrită și hipertrofie de verum montanum)

lor congenitale, disfuncțiilor uretero-pelvice și refluxului vezico-ureteral; între 20 și 60 ani nefropatia obstructivă este mai frecventă la femei, iar după 60 de ani la bărbați. *Morfopatologie.* Indiferent de sediul și natura obstacolului, consecințele histologice asupra parenchimului renal sînt asemănătoare, dar variază în raport cu modul de instalare și evoluția modificărilor morfologice. Cu cît obstrucția este mai prelungită și pielonefrita asociată mai gravă, leziunile sînt mai severe. *Macroscopic* rinichiul apare la început edemațiat, cu papile renale moi și friabile. În cazul în care obstrucția este prelungită și severă se observă creșterea de volum a rinichiului prin dilatarea progresivă a bazinetului renal în timp ce parenchimul renal se subțiază progresiv. Papilele renale apar turtite, iar medulara și corticala renală sînt îngustate.

Microscopic se constată, încă din stadiile precoce, o dilatație tubulară marcată, care predomină inițial la nivelul canalelor colectoare și segmentelor tubulare distale. Această dilatație se asociază cu turtirea și atrofia celulelor epiteliale tubulare, precum și cu ruptura complexelor joncționale dintre celulele tubulare. Ulterior apare dilatarea și atrofia tubilor contorți proximali. Tubii sînt colabați și înlocuiți progresiv de un infiltrat limfomonoplasmocitar și fibroză interstițială. Glomerulii

Scanned with OKEN Scanner

pot prezenta o hialinizare progresivă a ghemului capilar și fibroză cu topografie periglomerulară. Aceste leziuni sînt în parte datorate pielonefritei cronice asociate.

Patogeneza. Efectele obstrucției urinare complete asupra funcțiilor renale sînt consecința modificărilor mecanice și hormonale declanșate de creșterea presiunii în bazinet și tubii renali. Creșterea presiunii tubulare duce la dilatarea tubilor și la ruperea complexelor joncționale. Se produce astfel o creștere a permeabilității tubulare cu scurgerea de solviți din lumenul tubilor în sînge, asociată cu diminuarea transportului sodiului în nefronul distal și reducerea secreției de hidrogen și potasiu. Pe de altă parte crește și presiunea interstițială, care are ca urmare alterarea reabsorbției proximale și împiedicarea mecanismului de contracurent. Paralel cu aceste fenomene, au loc modificări importante ale hemodinamicii renale, produse atît de modificările mecanice, cît mai ales de factori hormonali, reprezentați de sinteza crescută de prostaglandine în rinichi. Astfel, producția crescută de prostaglandină PGI_2 (prostaciclină) stimulează eliberarea de renină și produce vasodilatație la nivelul corticalei renale. În același timp, sinteza crescută de prostaglandină PGE_2 produce vasodilatația medularei renale, inhibă acțiunea vasopresinei și duce la o inhibiție suplimentară a transportului de NaCl la nivelul ansei Henle și nefronului distal (prin inhibarea acțiunii aldosteronului și a transportului clorului în ramura groasă ascendentă a ansei Henle).

Consecința acestor modificări hormonale este creșterea inițială a fluxului renal, care durează 4—6 ore, după care începe să scadă progresiv, ajungînd pînă la 10—15% din valoarea sa inițială. Această scădere a fluxului sanguin renal este consecința vasoconstricției intense, mai ales în corticală, declanșată de sinteza crescută a tromboxanului A, un derivat al prostaglandinelor, cel mai puternic vasoconstrictor cunoscut în prezent. Se produce ca rezultat final o ischemie renală marcată, asociată cu o diminuare importantă a numărului de nefroni funcționali. Nefronii restanți prezintă o scădere a filtrației glomerulare, asociată cu disfuncții tubulare severe, localizate mai ales la nivelul segmentelor tubulare distale. Anomalia cea mai importantă este deficitul de concentrație a urinii, asociată cu deficitul capacității de conservare a sodiului și de secreție a potasiului. O altă disfuncție tubulară distală a nefropatiei obstructive este deficitul capacității de acidifiere a urinii, avînd drept urmare un *p*H urinar crescut, iar aciditatea titrabilă și excreția de amoniac sînt net scăzute. Dezvoltarea atrofiei tubulare progresive cu disfuncția medularei duce, după un interval de 4—6 săptămîni, la un aspect caracteristic, corticala fiind reprezentată doar de un strat subțire de țesut conjunctiv cu cîțiva glomeruli restanți. Prăbușirea funcției renale este accelerată și agravată în cazul cînd se supraadaugă *infecția tractului urinar* sau *alterații renale de natură imună*. Acestea din urmă sînt declanșate ca urmare a eliberării în circulație de antigene renale care stimulează

Scanned with OKEN Scanner

producția de anticorpi corespunzători. În cazul *obstrucției urinare parțiale*, mai ales dacă este bilaterală, consecințele sînt în parte diferite. Bazinetul renal poate fi dilatat, avînd o capacitate de 2—3 litri urină, în timp ce structura și funcția corticalei renale sînt relativ bine păstrate. Filtrația glomerulară și fluxul sanguin renal pot fi doar ușor sau moderat diminuate, iar anomalia principală este incapacitatea de concentrare a urinii și/sau deficitul secreției de potasiu și hidrogen.

Manifestări clinice. Tabloul clinic al nefropatiei obstructive nu este unitar și nici caracteristic. Manifestările clinice pot fi variate în funcție de gradul și durata obstrucției, natura acesteia și uni-sau bilateralitatea leziunilor. Semnele clinice pot uneori lipsi, alteori sînt foarte reduse sau, mai rar, sînt deosebit de grave. Bolnavii se pot prezenta la medic cu semne de insuficiență renală de grade variate, cu semne de infecție a tractului urinar sau cu manifestări extrarenale legate de procesul patologic cauzal. Semnele întîlnite în mod obișnuit sînt: durerea lombară, rinichi cu volum crescut la palpare, modificări ale volumului urinar modificări de micțiune, hematurie, leucociturie, proteinurie, infecție urinară, hipertensiune arterială și semne de insuficiență renală.

Durerea lombară apare deseori sub formă de colică renală însoțită de manifestări extrarenale (grețuri, vărsături, ileus dinamic). Colica renală tipică iradiază din zona lombară spre zona inghinală și genitală și apare mai ales la bolnavi cu calculi renali, cheaguri sau papile necrotice. Alteori durerea este surdă, fiind, de obicei, legată de ingestia crescută de lichide sau de administrarea diureticelor. Durerea lombară care apare în timpul micțiunii, poate sugera un reflux vezico-ureteral. Durerea poate însă lipsi complet, mai ales la pacienții cu nefropatie obstructivă cronică.

Mărimea rinichiului poate fi crescută în special în obstrucțiile de lungă durată. Uneori se constată o formațiune palpabilă la nivelul flancului produsă de hidronefroza asociată obstrucției.

Volumul urinar este variabil modificat. Se poate produce o anurie totală în caz de obstrucție bilaterală completă sau obstrucție unilaterală în cazuri cu un singur rinichi funcțional. În toate cazurile de anurie totală trebuie suspectată o obstrucție. Dimpotrivă, unii pacienți pot prezenta poliurie, uneori chiar marcată, asociată cu sete imperioasă, observată în caz de obstrucții parțiale. Se pot constata și variații succesive ale volumului urinar, poliuria alternînd cu oligurie în cazul obstrucțiilor intermitente.

Modificări de micțiune pot însoți orice fel de obstrucție, uni-sau bilaterală, dar apar mai deseori asociate cu obstrucția tractului inferior, fiind deosebit de caracteristice obstrucțiilor situate la nivelul colului vezical sau în hipertrofiile de prostată. Obstrucțiile situate la nivelul uretrei pot duce la distensia vezicii cu dureri vezicale intense, nevoia imperioasă de micțiune și reziduu postmicțional.

Scanned with OKEN Scanner

Hematuria apare, de obicei, sub formă microscopică și este mai rareori macroscopică, mai ales în litiaza renală. De obicei, în afară de hematurie, în sedimentul urinar se întîlnesc rare leucocite și cilindri granuloși, astfel încît prezența unei hematurii izolate indică suspiciunea unei obstrucții prin calcul sau tumoră. În caz de hematurie asociată cu bacteriurie trebuie suspectată în special o obstrucție urinară cronică.

Leucocituria asociată cu bacteriurie sugerează existența unei infecții urinare secundare obstacolului.

Infecția urinară complică frecvent obstrucția urinară de durată prelungită și este în mod caracteristic rebelă la tratament și recidivantă. În absența unor manevre instrumentale numeroși bolnavi (85—90%) cu nefropatie obstructivă rămîn însă neinfectați. În cazul infecției urinare severe însoțită de stare septică trebuie suspicionată o necroză papilară.

Proteinuria lipsește deseori sau este redusă (sub 2 g/24 ore). În cazuri mai rare se găsește o proteinurie masivă, ceea ce sugerează asocierea nefropatiei obstructive cu leziuni glomerulare.

Hipertensiunea arterială poate însoți obstrucția uni- sau bilaterală atît cea acută, cît și cea cronică. În obstrucția acută unilaterală hipertensiunea arterială survine în 30% din cazuri, este ușoară și trecătoare persistînd rareori mai mult de o săptămînă și este cauzată de creșterea secreției de renină. În obstrucția cronică unilaterală hipertensiunea arterială este mai puțin frecventă, fiind mai deseori întîlnită în obstrucția cronică bilaterală cu hidronefroză. Mecanismul patogenetic al hipertensiunii este variat. Hipertensiunea arterială poate fi coincidentă nefropatiei obstructive sau poate fi cauzată de aceasta prin disfuncția tubulară de excreție a sodiului cu retenția anormală de sodiu și apă, ducînd la hipertensiune arterială dependentă de volum care se observă mai deseori în caz de hidronefroză bilaterală. Pe de altă parte, în caz de obstrucție unilaterală mecanismul pare să fie legat în special de creșterea secreției de renină, consecutivă diminuării fluxului sanguin renal produsă prin obstrucție și stimulării producției de prostaglandine. În cazuri mai rare principala manifestare a nefropatiei este reprezentată de anomalii funcționale tubulare. Cea mai frecventă formă de disfuncție tubulară este *incapacitatea de concentrație a urinei*. În cazuri excepționale poate apare un diabet insipid nefrogen, alteori o acidoză tubulară renală de tip distal, iar mai rar hipokaliemie secundară excreției deficitare a potasiului asociată întotdeauna cu acidoză hipercloremică.

Insuficiența renală. Alterarea funcțională renală poate lua forme variate. Insuficiența renală *acută* anurică are un tablou clinico-biologic similar altor forme de insuficiență renală acută în cazul obstrucției complete, de obicei bilaterală, dacă obstacolul nu este rapid înlăturat. În alte cazuri apare tabloul insuficienței renale *cronice*. O obstrucție urinară de lungă durată care nu a fost recunoscută poate să se prezinte sub forma unei insuficiențe renale avansate, de cauză neexplicată. Nefro-

Scanned with OKEN Scanner

patia obstructivă reprezintă într-adevăr una din cauzele importante ale insuficienței renale terminale. La bolnavii cu uremie va trebui suspectată obstrucția tractului urinar dacă lipsește un istoric de nefropatie, iar sedimentul urinar este doar puțin modificat. Trebuie menționat și un alt aspect particular al insuficienței renale de natură obstructivă, care constă în agravarea bruscă sau rapidă, neexplicată altfel la pacienții cu o nefropatie bilaterală neobstructivă preexistentă. Factorul obstructiv supraadăugat poate fi litiaza urinară, hipertrofia prostatei sau hipotonia vezicală iatrogenă (de ex. prin administrarea de parasimpaticolitice în doze mari). În cazul unei insuficiențe renale natura obstructivă a acesteia poate fi sugerată de raportul crescut dintre ureea și creatinina sanguină și de prezența acidozei metabolice hipercloremice. În caz de obstrucție bilaterală și nu unilaterală, corectarea chirurgicală a obstacolului poate fi urmată de o „diureză postobstructivă" care este, de obicei, tranzitorie.

Investigațiile de laborator sînt necesare pentru precizarea diagnosticului, gradului deficitului funcțional renal și deseori pentru stabilirea atitudinii terapeutice.

Explorarea radiologică are o importanță esențială în confirmarea existenței, naturii și sediului factorului obstructiv. În raport cu starea funcției renale procedeele radiologice trebuie adaptate individual. În majoritatea cazurilor va fi efectuată o radiografie renală simplă, urmată de o urografie i.v. Se poate astfel evidenția pe radiografia renală simplă un calcul radioopac. Este însă mai dificil de exclus un calcul radiotransparent, prezența acestuia fiind totuși sugerată de mărirea unilaterală a umbrei renale. La urografie — asociată eventual cu tomografie — diagnosticul poate fi precizat în majoritatea cazurilor. Nefrograma poate apare tardiv de partea rinichiului obstruat, datorită diminuării filtrației glomerulare dar, în majoritatea cazurilor, nefrograma apare în primele 60 de minute după injectarea substanței de contrast. Din cauza reabsorbției crescute a apei, nefrograma poate fi mai intensă de partea rinichiului obstruat, ceea ce indică de obicei o obstrucție acută. Calicele, bazinetul și ureterul situat deasupra obstacolului apar mai dilatate. În caz de obstrucție cronică, ureterul este, de obicei, dilatat și sinuos. În afară de radiografiile renale standard se vor efectua și clișee repetate pe o perioadă prelungită (24—36 ore) pînă la evidențierea nivelului obstrucției sau pînă la eliminarea substanței de contrast. Este necesar ca în cazurile cu filtrație glomerulară scăzută (75—25 ml/min) să se utilizeze o doză dublă de substanță de contrast sau să se administreze „în bolus" i.v. în cazurile cu Cl_{Cr} sub 25 ml/min. Trebuie ținut seama însă și de riscurile crescute ale administrării substanțelor de contrast iodate, mai ales la vîrstnici și diabetici. La bolnavii cu uremie severă este posibil să fie amînată urografia pînă după efectuarea unor ședințe de hemodializă care favorizează o concentrare mai mare a substanței

Scanned with OKEN Scanner

de contrast, cu vizualizarea mai bună a rinichiului și căilor urinare și diminuă riscurile urografiei.

Ultrasonografia este o metodă neinvazivă, foarte utilă pentru depistarea dilatației ureterale, bazinetale și caliceale, precum și pentru precizarea mărimii rinichilor, deși nu poate oferi informații exacte asupra sediului obstrucției.

Tomografia computerizată poate fi utilă pentru delimitarea unui proces abdominal drept cauză a obstrucției.

Pielografia retrogradă, deși implică un risc crescut de infecție, poate fi uneori necesară pentru precizarea naturii și topografiei obstrucției și poate avea chiar rezultate terapeutice în cazul cînd cateterul poate fi trecut dincolo de sediul obstrucției.

Pielografia anterogradă percutană a fost recomandată în ultimii ani.

Arteriografia renală poate fi rareori necesară la bolnavi anurici, în vederea excluderii unei obstrucții arteriale renale.

Investigarea radioizotopică poate fi utilă la pacienți alergici la substanțe de contrast.

Cistoscopia și cistografia postmicțională pot reprezenta uneori investigații utile.

Evoluția, complicațiile și prognosticul nefropatiei obstructive. Chiar o obstrucție urinară care nu durează decît cîteva zile poate duce la alterarea ireversibilă a funcției renale. Prezența infecției agravează evoluția și prognosticul. În caz de obstrucție completă, asociată cu infecție, se poate produce distrucția totală a rinichiului în decurs de cîteva zile. Dimpotrivă, obstrucția cronică unilaterală incompletă poate fi tolerată ani de zile fără manifestări clinice majore. În cursul obstrucției cronice incomplete bilaterale se poate instala o insuficiență renală cronică aparent inexplicabilă dacă nu este cunoscută existența nefropatiei obstructive. Prognosticul depinde în mare măsură de durata și persistența obstrucției pînă la aplicarea terapiei și apariția complicațiilor. După date insuficient verificate există posibilitatea revenirii funcției renale chiar după cîteva luni sau cîțiva ani de persistență a obstrucției. Datele experimentale arată însă că după 7—14 zile de obstrucție este posibilă revenirea doar în proporție de aproximativ 50% a funcției renale și de 15—30% după 3—4 săptămîni. După 6 săptămîni de obstrucție completă nu mai este posibilă revenirea funcției renale. În cazurile de obstrucție completă cu infecție urinară poate apare o *pielonefrită acută severă*, asociată cu alterarea stării generale și cu stare septică. *Policitemia* poate complica uneori hidronefroza persistentă. Asocierea nefropatiei obstructive cu infecția (în special în hidronefroza infectată) predispune la fromarea de *calculi amoniaco-magnezieni. Tratamentul* constă în suprimarea chirurgicală a obstacolului, prevenirea și tratamentul infecției și corectarea deficitului funcțional renal. Este necesară terapia adecvată a complicațiilor medicale ale obstrucției (uremia, acidoza, hipertensiunea arterială, infecția urinară și sindromul postob-

Scanned with OKEN Scanner

structiv). Înainte de suprimarea obstacolului la bolnavii cu insuficiență renală severă poate fi necesară aplicarea dializei, precum și corectarea echilibrului hidro-electrolitic și acido-bazic.

14.2. Nefropatia de reflux

Sub denumirea de nefropatie de reflux se înțelege o NTI de tipul pielonefritei cronice atrofice cicatriciale produsă de refluxul vezico-ureteral (RVU).

Incidență. Nefropatia de reflux se întîlnește, de obicei, la copii, în special la fetițe, la care incidența ar fi de 0,25%. Această nefropatie este important de recunoscut în practică, deoarece poate duce la instalarea insuficienței renale terminale. Importanța refluxului vezico-ureteral este evidențiată de datele care arată că refluxul reprezintă cel mai frecvent factor etiologic al pielonefritei cronice, favorizînd, alături de obstrucție și de anomaliile tractului urinar, infecția bacteriană a rinichiului și căilor urinare. RVU se întîlnește la copii în 90%, iar la adulți în 50% din cazurile cu pielonefrită cronică atrofică.

Etiologie. Refluxul vezico-ureteral reprezintă cauza determinantă a nefropatiei de reflux. Apariția RVU poate fi primară sau secundară și este legată de 2 factori principali: *integritatea anatomică* și *dezvoltarea embrionară normală* a mecanismului valvular din porțiunea terminală a ureterului care trece prin peretele vezical; *presiunea interavezicală* înainte, în cursul și după actul micțional. Integritatea anatomică a joncțiunii uretero-vezicale poate fi modificată prin malformații congenitale (megavezică, ureter dublu, hiperplazie a trigonului vezical, displazii) sau în urma unor leziuni de tip inflamator (cistită cronică tuberculoasă sau cistită nespecifică) ori traumatic (după extragere de calculi sau după electrocoagulare). Modificarea presiunii interavezicale poate fi întîlnită în caz de obstrucții organice sau funcționale ale fluxului vezical extern (adenom periuretral sau tumoră vezicală) sau în caz de vezică neurogenă.

Morfopatologie. Macroscopic, rinichiul este în general mic, prezintă cicatrici largi ori cicatrici mici focale sau are aspectul unei pielonefrite cronice atrofice. Majoritatea cicatricilor se găsesc în polii superiori și inferiori ai rinichiului, în dreptul unor calice dilatate, turtite sau deformate. *Microscopic* este caracteristică subțierea corticalei renale asociată cu grade variate de fibroză și inflamație cronică interstițială. Se observă o atrofie tubulară marcată, leziuni de pseudotiroidizare interstițială, iar deseori zone întinse în care lipsesc glomerulii. S-au evidențiat și depozite interstițiale de proteină Tamm-Horsfall izolate sau înconjurate de un infiltrat inflamator sau de un țesut fibros dens. Aceste depozite sînt rareori întîlnite în alte nefropatii, fiind însă descrise și în nefropatia obstructivă. Glomerulii pot fi normali sau pot prezenta leziuni diverse fibroză periglomerulară sau leziuni ischemice, proliferative sau exudative

Scanned with OKEN Scanner

Mai caracteristică acestei nefropatii este glomeruloscleroza segmentară și focală deseori cu hialinoză, care apare în peste 50% din nefropatiile de reflux. O variantă morfopatologică particulară a nefropatiei de reflux este *forma difuză sau generalizată*, întîlnită la bolnavi cu RVU sever asociat cu obstrucție.

În *patogeneza* nefropatiei de reflux intervin modificări create de refluxul vezico-ureteral și de infecția renală asociată. Refluxul vezico-ureteral este factorul care duce la instalarea unui reflux intrarenal. Acesta a fost evidențiat în cazuri de reflux vezico-ureteral sever, prin cistourografie micțională, care a arătat pătrunderea substanței de contrast pînă la nivelul capsulei renale. Refluxul intrarenal are o distribuție focală afectînd, mai ales, cele două regiuni polare ale rinichilor, care sînt și sediul de elecție al leziunilor cicatriciale renale caracteristice. *Infecția* reprezintă cauza principală a leziunilor inflamatorii tubulo-interstițiale și a proceselor cicatriciale din nefropatia de reflux. Majoritatea pacienților cu nefropatie de reflux prezintă în trecut și/sau în prezent semne de infecție a tractului urinar superior sau inferior, iar alteori bacteriurie asimptomatică. În plus, în patogeneza nefropatiei de reflux mai intervin și alte mecanisme care acționează după trecerea infecției sau în cazurile de RVU steril: presiunea urinară crescută; trecerea constituienților urinari în interstițiu (de ex. a proteinei Tamm-Harsfall) cu fibroză consecutivă; reacții imune asociate de tip umoral sau celular împotriva bacteriilor, antigenelor autologe sau constituenților urinari extravazați în interstițiu prin reflux intrarenal.

Tabloul clinic este deseori latent sau are aspectul unei pielonefrite cronice. Bolnavul se prezintă la medic pentru hipertensiune arterială, însoțită de cefalee sau amețeli (50%) sau pentru semne de insuficiență renală (20—30% din cazuri). Nefropatia de reflux se însoțește deseori de hipertensiune arterială. Este una din cauzele cele mai frecvente de hipertensiune arterială la copil. Hipertensiunea arterială este deseori severă sau malignă. În formele grave de nefropatie de reflux, în special în cazuri cu afectare bilaterală, procesul inflamator cicatriciceal însuși poate fi cauza insuficienței renale. La evoluția progresivă spre insuficiență renală pot contribui și alte complicații sau afecțiuni asociate: întîrzierea dezvoltării renale, prezența infecției,diverse anomalii renale sau urinare (mai ales obstructive) asociate cu RVU și glomeruloscleroza segmentară și focală. Alterori există doar semne de reflux vezico-ureteral manifestate clinic prin dureri lombare în timpul micțiunii sau prin micțiune „în doi timpi". Uneori atrag atenția asupra nefropatiei de reflux evidențierea leucociturie și bacteriuriei, asociate mai ales cu lombalgie și episoade febrile. La unii pacienți se poate depista o proteinurie de intensitate variabilă, datorită leziunilor glomerulare asociate. Bolnavii cu nefropatie de reflux care au proteinurie traducînd de obicei o glomerulosclerozâ segmentară, prezintă o deteriorare progresivă a funcției renale.

Scanned with OKEN Scanner

Semne radiologice. Urografia i.v. este deseori normală. Alteori evidențiază o dilatație ureterală caracteristică. Răsunetul renal al RVU se traduce prin deformarea și hipotonia caliceală. Procesul de cicatrizare focală din nefropatia de reflux se evidențiază la început printr-o simplă reducere a grosimii parenchimului renal. Ulterior apare retracția papilară și deprimarea suprafeței rinichilor. De obicei, rinichiul afectat este mai mic de volum, în timp ce rinichiul opus, dacă nu este afectat, poate fi hipertrofiat compensator. În forma difuză sau generalizată a nefropatiei de reflux aspectul radiologic este asemănător cu atrofia postobstructivă (hidronefroza). Examenul radiologic cel mai important este *cistografia retrogradă*, cu efectuarea de clișee permicționale, care pot evidenția un RVU activ, și clișee postmicționale, care arată existența reziduului vezical. Trebuie menționat că rezultatele acestei investigații variază de la un examen la altul, iar în cazul cînd nu este edificator, dar există semne clinice, va trebui repetat. *Cistoscopia* poate sugera un RVU dacă unul din orificiile ureterale este situat mai extern decît în mod normal și mai ales dacă traiectul intravezical al ureterului măsurat cu o sondă vezicală este prea scurt.

Este de importanță esențială depistarea și *tratamentul* infecției asociate refluxului într-o fază cît mai precoce, înainte de afectarea parenchimului renal. Diagnosticul precoce și terapia energică a infecției bacteriene acute la copii reprezintă o terapie preventivă eficace a leziunilor cicatriciale. În tratamentul de lungă durată se recomandă, cu rezultate favorabile, administrarea de antibiotice sau chimioterapice (de ex. Cotrimoxazol), în doze mici. Trebuie asociate însă și unele măsuri generale: ingestia adecvată de lichide, reglarea tranzitului intestinal și golirea completă a vezicii cu „micțiune dublă", înainte de culcare Prin aplicarea acestui tratament este posibil să se obțină dispariția RVU în 80% din cazuri, evitîndu-se instalarea insuficienței renale. Indicațiile tratamentului chirurgical al nefropatiei de reflux sînt în prezent controversate, deși există date care arată că rezolvarea chirurgicală a RVU a fost eficace la aproximativ 95% din pacienți. Tratamentul chirurgical va fi indicat în primul rînd în cazurile cu infecție recidivantă care nu poate fi controlată prin tratamentul antibiotic, în RVU unilateral sever și RVU asociat cu anomalii congenitale sau obstructive corectabile chirurgical. Tratamentul chirurgical nu este recomandabil în cazurile ușoare cu RVU moderat și nici în cazurile grave cu hipertensiune arterială severă sau glomeruloscleroză, cu insuficiență renală cronică avansată, deoarece în aceste cazuri evoluția nu mai poate fi influențată. Nefrectomia unilaterală parțială sau totală este indicată numai în anumite cazuri în vederea tratamentului hipertensiunii arteriale.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 15

NEFROPATII TUBULO-INTERSTIȚIALE DE CAUZE VASCULARE

Tulburarea circulației renale prin diverse leziuni poate duce la afectarea structurilor tubulo-interstițiale. Dacă leziunile circulației renale se instalează lent și sînt incomplete poate apare atrofia ischemică cu scleroză interstițială progresivă. Dacă leziunile circulatorii renale se instalează rapid și sînt severe ele pot avea drept consecință necroza tubulară acută. Pe de altă parte în diverse NTI poate apare o formă particulară de necroză ischemică localizată la nivelul medularei și papilelor renale, necroza papilară renală consecință a alterațiilor morfofuncționale ale microcirculației renale. În acest capitol vor fi prezentate NTI de cauze vasculare, care apar în hipertensiunea arterială și necroza papilară renală.

15.1. Afectarea tubulo-interstițială în hipertensiunea arterială

Hipertensiunea arterială și consecințele acesteia reprezintă încă o problemă majoră de sănătate publică prin frecvența sa crescută: 15—30% din populația generală. În cursul hipertensiunii arteriale, indiferent de natura acesteia (esențială sau secundară), se dezvoltă progresiv leziuni arteriale, în special la nivelul arterelor mici și arteriolelor. În raport cu alte organe aceste leziuni apar mai frecvent și sînt mai importante la nivelul rinichiului datorită vascularizației sale deosebit de bogate. Afectarea circulației renale duce la deficitul fluxului sanguin renal care are drept consecință finală atrofia ischemică a parenchimului renal cu scleroză glomerulară și fibroză interstițială. Se dezvoltă astfel *nefroscleroza arteriolară (nefroangioscleroza)* care se asociază cu modificări funcționale renale și poate duce la insuficiență renală. Cu tot tratamentul modern al hipertensiunii arteriale, nefroangioscleroza reprezintă încă o cauză importantă (peste 5%) de insuficiență renală termi-

Scanned with OKEN Scanner

nală, care necesită aplicarea dializei cronice sau transplantării renale. În practică se întîlnesc două forme de nefroangioscleroză: benignă și malignă. Factorul major care determină forma anatomoclinică a nefroangiosclerozei este severitatea stării hipertensive și nu natura acesteia. Nefroangioscleroza survine atît în hipertensiunea arterială esențială, cît și în cea secundară.

Patogenetic, leziunile vasculare renale sînt considerate consecința directă a creșterii valorilor tensionale, cea mai precoce modificare fiind spasmul arteriolar asociat cu edemul intraparietal, urmat de hipertrofia musculară și depunerea de elastină și proteine coagulate. Activitatea funcției tubulare este foarte sensibilă la tulburările circulației sanguine, leziunile tubulare precedînd alterările structurale glomerulare. Aceasta se explică prin necesitatea unui consum considerabil de oxigen în procesele de transport tubular al apei și soliviților, în timp ce irigația medularei este mai săracă. Tabloul clinico-biologic și leziunile anatomo-patologice ale tubilor și interstițiului sînt foarte diferite în cele două tipuri de nefroangioscleroză.

15.1.1. Afectarea tubulo-interstițială în nefroangioscleroza benignă

Nefroangioscleroza benignă este nefropatia vasculară cea mai frecvent întîlnită în practică, fiind, de obicei, consecința unei hipertensiuni arteriale esențiale cu evoluție îndelungată. Ea poate apare mai rar și în hipertensiunea secundară de intensitate medie cu evoluție prelungită.

Morfopatologie. Nefroangioscleroza benignă se caracterizează prin hipertrofia mediei arterelor mici și arteriolelor, cu hiperplazia celulelor musculare netede, cu îngroșarea și dedublarea membranei bazale (fig. 77). Aceste leziuni sînt foarte evidente la nivelul arteriolelor aferente și se pot extinde pînă la capilarele glomerulare unde produc diverse grade de ischemie cronică și hialinizarea unor glomeruli. Tubii corespunzători glomerulilor hialinizați prezintă diferite grade de atrofie, chiar pînă la completa lor dispariție. Membranele bazale tubulare apar îngroșate, iar alți tubi sînt dilatați și prezintă frecvent cilindri hialini în lumen. Rezultă astfel un aspect pseudotiroidian asemănător pielonefritei cronice. În interstițiu se remarcă o fibroză difuză sau multifocală care este mai accentuată în vecinătatea glomerulilor ischemici și a tubilor atrofiați. În jurul glomerulilor și în vecinătatea focarelor de fibroză interstițială se găsește frecvent un infiltrat interstițial cronic constituit din limfocite și plasmocite.

Tabloul clinico-biologic al afectării tubulo-interstițiale din nefroangioscleroza benignă nu este caracteristic. Examenul urinii este deseori negativ și numai rareori apar în număr redus hematii, leucocite și cilindri hialini sau granuloși. Proteinuria este absentă sau în urme, fiind de obicei sub 1 g/24 h. Probele funcționale renale arată, în primul rînd, alterări ale hemodinamicii renale. Modificarea cea

Scanned with OKEN Scanner

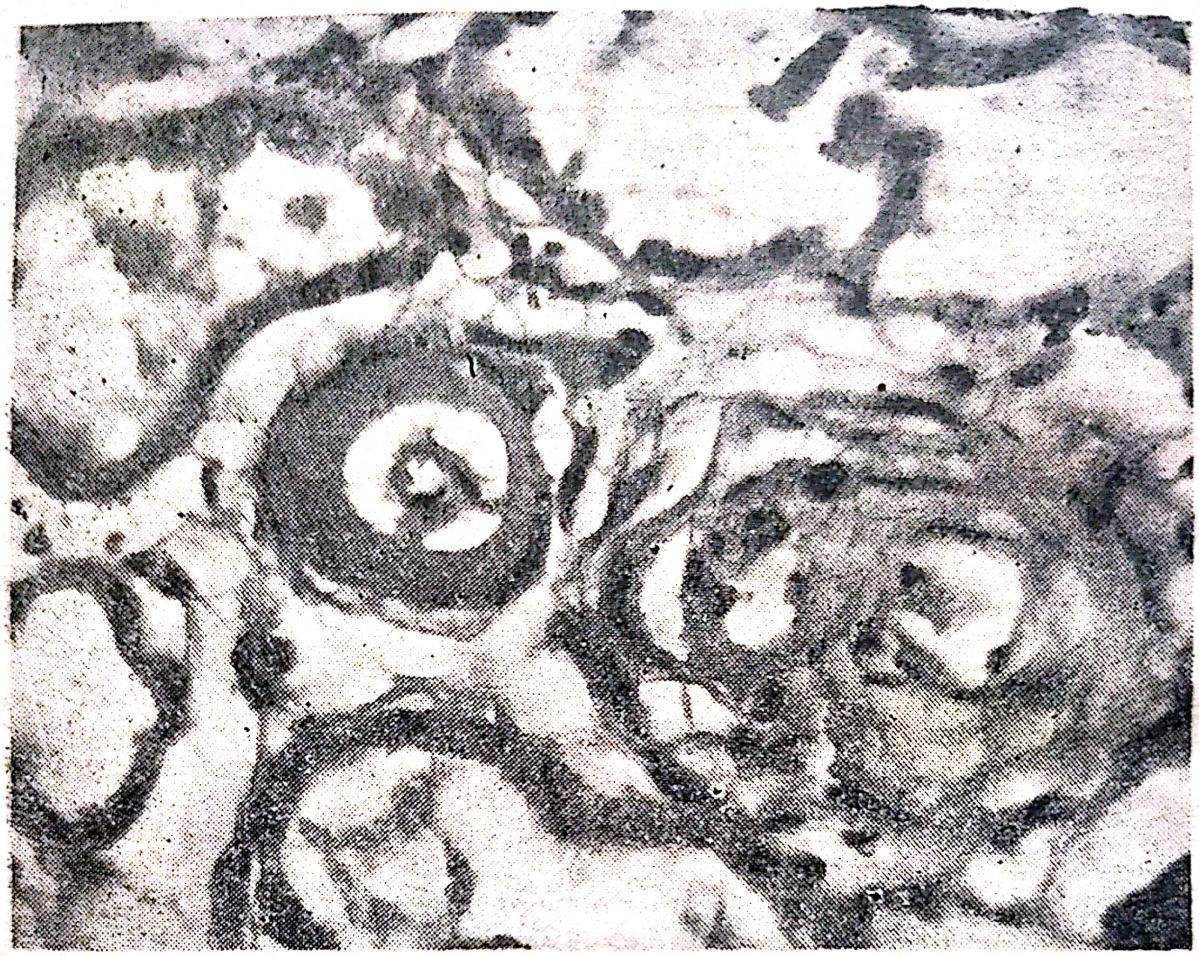


Fig. 77 — Arteriolohialinoză în nefroangioscleroza benignă

mai precoce a funcției renale este diminuarea capacității maximale de transpor ttubular a acidului paraaminohipuric *(TmPAH)*. Aceasta este de obicei asociată cu o ușoară scădere a fluxului plasmatic renal, evidențiată prin scăderea clearance-ului cu PAH. Diminuarea TmPAH este consecința ischemiei tubilor renali. Alți parametri funcționali renali, cum sînt capacitatea de diluție și concentrație și mecanismele de acidifiere, se mențin în limite normale. Rata filtrației glomerulare este de asemenea menținută de obicei în limite normale, astfel încît fracția de filtrare este crescută. Pe măsura progresiunii nefroangiosclerozei există o scădere continuă a fluxului plasmatic renal la care se asociază și scăderea filtrației glomerulare, dar, în majoritatea cazurilor, fracția de filtrare rămîne crescută. Pot fi evidențiate în plus discrete *tulburări în excreția sodiului și apei*. Din punct de vedere clinic bilanțul sodic se menține echilibrat, eliminarea sodiului și apei fiind egale cu aportul lor. Bolnavii pot conserva sodiul în mod adecvat, chiar dacă sînt supuși unui regim sărac în sodiu. La hipertensivi se constată însă un răspuns natriuretic exagerat după încărcarea lichidiană rapidă și/sau sodică. Hipertensivii excretă mai rapid sodiul administrat și în plus ajung la un nivel mai înalt al ratei de excreție a sodiului. Mecanismul acestui răspuns natriuretic exagerat nu este bine precizat, dar este foarte probabil că presiunea

Scanned with OKEN Scanner

capilară peritubulară crescută determină diminuarea reabsorbției tubulare proximale a sodiului. Răspunsul natriuretic se menține crescut și în cazul cînd aportul de sodiu variază în limite largi (între 10—300 mEq/24 h).

Evoluție. Afectarea tubulo-interstițială în nefroangioscleroza benignă are o evoluție lent progresivă și îndelungată și doar rareori se ajunge la deficitul major al funcției renale. Pe de altă parte, în orice moment al evoluției poate surveni o fază accelerată de hipertensiune care se manifestă prin alterarea rapidă a funcției renale, care duce uneori la instalarea insuficienței renale cronice.

Tratamentul afectării tubulo-interstițiale din nefroangioscleroza benignă constă în primul rînd în normalizarea valorilor tensionale prin *măsuri generale* (restricția ingestiei de sare, exerciții fizice, corectarea obezității și hiperlipoproteinemiei eventuale) și printr-o *terapie medicamentoasă antihipertensivă.* Tratamentul medicamentos va fi aplicat „în trepte", începîndu-se fie cu beta-blocante, fie cu diuretice, în funcție de forma patogenetică a hipertensiunii arteriale, de starea funcției renale și de vîrsta bolnavului. La pacienții tineri beta-blocantele sînt mai eficiente, în timp ce la vîrstnici sînt mai indicate diureticele.

15.1.2. Afectarea tubulo-interstițială în nefroangioscleroza malignă

Nefroangioscleroza malignă apare drept consecință a creșterii brutale și marcate a tensiunii arteriale survenind cel mai adesea la pacienți cu hipertensiune preexistentă de natură diversă.

Morfopatologie. În nefroangioscleroza malignă în afara leziunilor caracteristice arteriolare (arteriolită necrotică fibrinoidă, fig. 78) cu

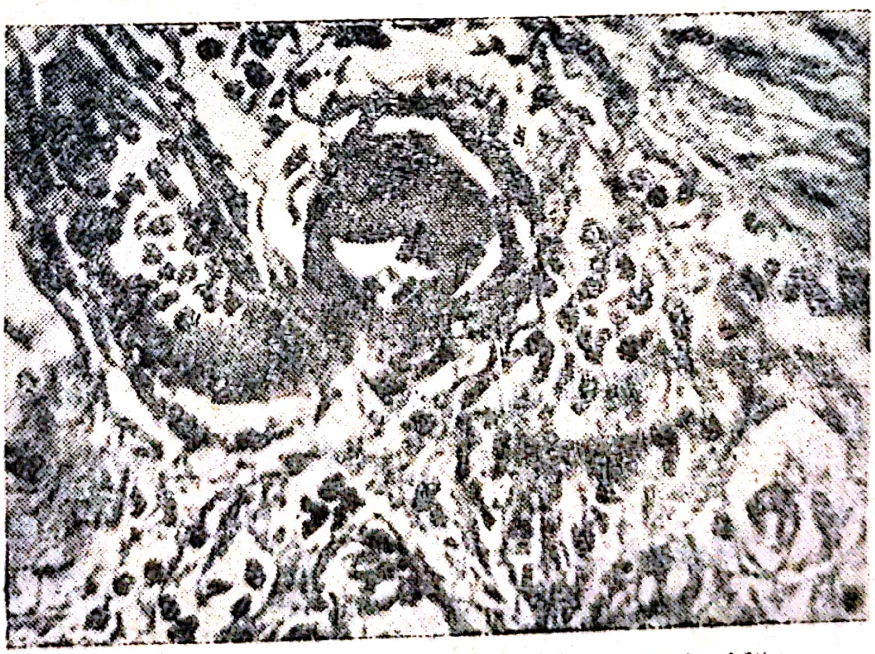


Fig. 78 — Arteriolită cu necroză fibrinoidă

Scanned with OKEN Scanner

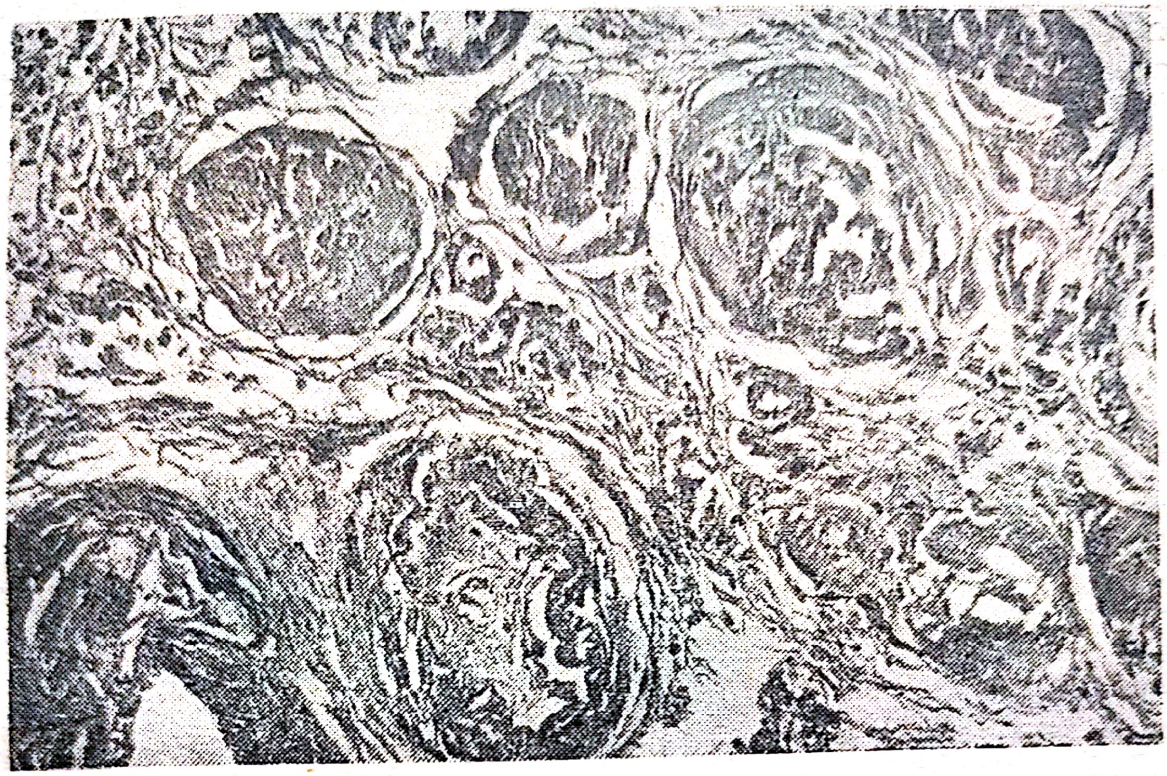
endarterită proliferativă) și glomerulare (necroza fibrinoidă segmentară și focală) apar importante alterări tubulo-interstițiale. Tubii sînt în parte dilatați, prezentînd un epiteliu turtit și cilindri eozinofili în lumen. Segmentele tubulare proximale sînt, în general, mai puțin alterate, dar prezintă picături hialine în citoplasma nefrocitelor. În alte zone tubii au diferite grade de atrofie, care este mai pronunțată în cazurile în care hipertensiunea malignă a fost precedată de o fază benignă mai îndelungată. Pe alocuri tubii sînt chiar complet dispăruți (fig. 79 A, B). Interstițiul prezintă zone de fibroză fină, asociată cu un infiltrat inflamator cronic limfo-plasmocitar.

Tabloul clinico-biologic. Examenul urinii arată proteinurie, hematurie microscopică, leucociturie și cilindii granuloși sau eritrocitari. Alterarea funcției renale se datorează în primul rînd leziunilor arteriolare și glomerulare. Reducerea fluxului sanguin renal este însoțită de, ischemie corticală extrem de marcată și de leziuni tubulo-interstițiale, ducînd la deteriorarea funcției renale și chiar la insuficiență renală cu evoluție progresivă dacă hipertensiunea nu este controlată. Alterarea funcției renale se poate instala în aceste cazuri foarte rapid, stadiul terminal fiind atins în cîteva săptămîni sau chiar cîteva zile. În rare cazuri nefroangioscleroza se poate manifesta sub forma unei insuficiențe renale acute oligurice, care, de regulă, are o evoluție defavorabilă. Necroza tubulară acută poate fi răspunzătoare de apariția insuficienței renale oligurice, care poate fi reversibilă.

Evoluția bolii era în trecut inexorabilă către exitus în 1—2 ani de la debut, iar moartea survenea în uremie, în peste 70% din cazuri. Aplicarea tratamentului antihipertensiv actual, poate opri uneori agravarea leziunilor arteriolare și tubulo-interstițiale, a căror progresiune duce la instalarea insuficienței renale ireversibile. În unele cazuri poate fi necesară aplicarea tranzitorie a cîtorva ședințe de dializă.

Tratamentul va urmări scăderea rapidă a valorilor tensiunii arteriale În acest scop terapia va fi aplicată pe cale parenterală, utilizîndu-se diverse droguri antihipertensive (Diazoxid, Nitroprusiat, Alfametildopa, Hidralazină, Minoxidil, Rezerpină), asociate de obicei cu un diuretic de ansă (Furosemid). După terapia de urgență a hipertensiunii maligne tratamentul se va aplica în continuare pe cale orală, prin asocierea mai multor antihipertensive cu un diuretic de ansă. Trebuie subliniat că un tratament antihipertensiv eficace poate să controleze rapid valorile tensionale, dar într-o fază inițială duce la o scădere importantă a tensiunii arteriale. Această scădere se poate asocia cu reducerea presiunii de perfuzie renală și prin urmare a filtrației glomerulare, cu deteriorarea suplimentară a funcției renale, ajungîndu-se chiar la uremie. De regulă, însă deteriorarea funcțională renală este tranzitorie și se ameliorează ulterior într-un interval de aproximativ două săptămîni. În prezent este clar dovedit că este preferabil de a controla tensiunea aterială chiar cu riscul deteriorării tranzitorii a funcției renale, deoarece

Scanned with OKEN Scanner



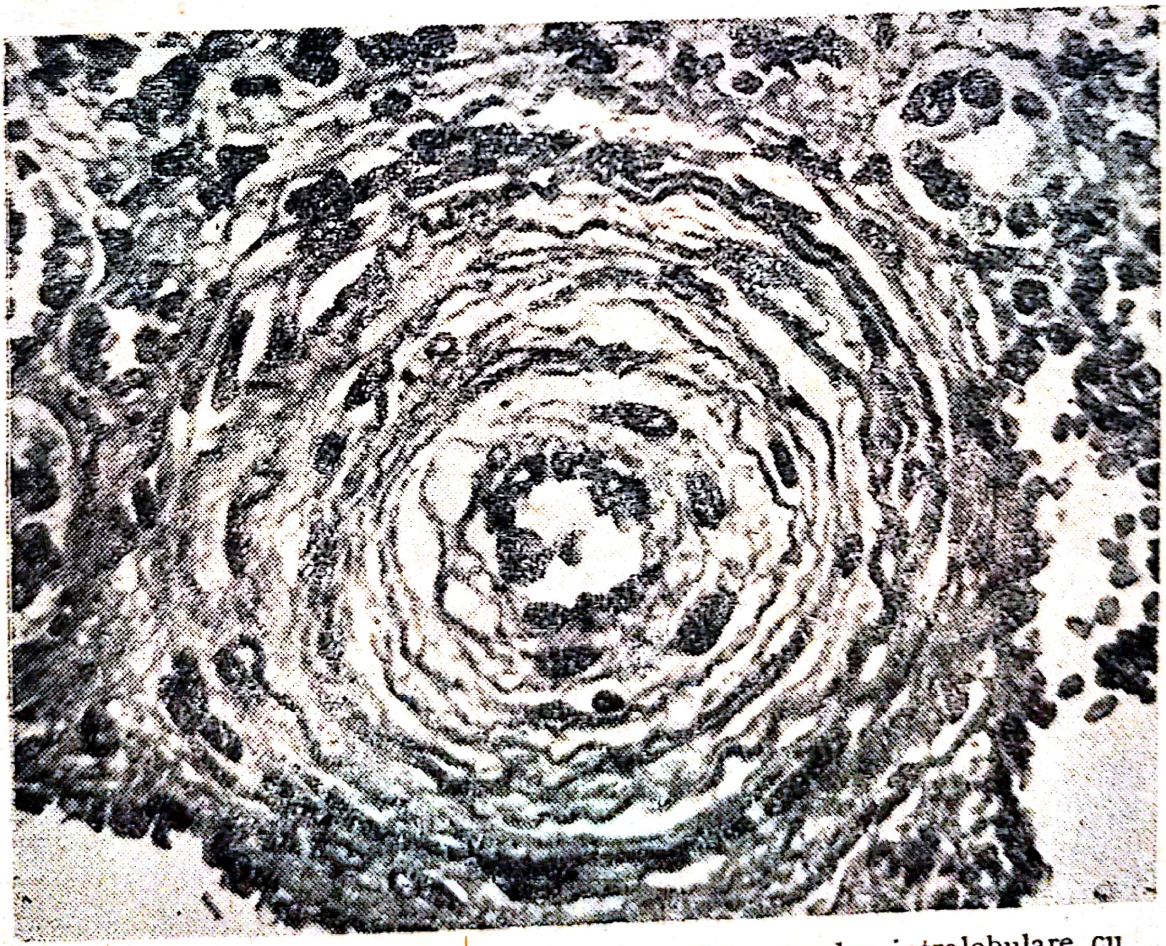


Fig. 79 A, B — Îngroşări ale intimei şi mediei arterelor intralobulare cu hiperplazia structurilor elastice; atrofia tubilor; hialinizări glomerulare (Heptinstall)

Scanned with OKEN Scanner

în caz contrar leziunile renale se agravează invariabil către un stadiu ireversibil. Dacă evoluția are loc totuși către insuficiență renală terminală se va aplica dializa cronică sau transplantarea renală.

15.2. Necroza papilară renală

Necroza papilară renală reprezintă o afecțiune a medularei renale care poate surveni ca o complicație în diverse nefropatii, dar mai ales în cursul celor tubulo-interstițiale. Afecțiunea este de natură vasculară și duce la necroză ischemică medulară, focală sau difuză, limitată la zona internă a medularei și, de obicei, numai la nivelul papilei renale. *Incidența* este variabilă fiind constatată la autopsie între 0,16 pînă la 9,5% din cazuri, în majoritate după vîrsta de 40—60 ani.

Etiologie. Necroza papilară renală apare ca o complicație frecventă în anumite *nefropatii secundare*: nefropatia diabetică; nefropatia obstructivă; pielonefrita acută sau cronică; nefropatia analgezică; rejetul transplantului renal. Rareori necroza papilară apare în diverse alte condiții; ciroză hepatică, anemie drepanocitară, tromboză a venei renale, crioglobulinemie, arterită, pancreatită, șoc, glomerulonefrită rapid progresivă și amiloidoză renală.

Morfopatologie. Macroscopic rinichii pot fi micșorați de volum, cu suprafața granulară, iar pe secțiune papilele apar de culoare galbenă sau cenușie-roșietică. Focarele de necroză delimitează net zonele afectate în regiunile distale ale piramidelor respective. În zonele necrotice mai vechi pot fi identificate mici granule de calciu. Necroza papilară poate interesa una sau mai multe papile renale și este bilaterală în 75% din cazuri. *Microscopic* țesutul necrotic este separat de țesutul normal printr-o zonă densă de polimorfonucleare. Zona necrotică centrală poate fi excavată. Țesutul necrotic este reprezentat de un exudat purulent dens care se întinde intra - sau intertubular, iar alteori aspectul este acela de infarct ischemic fără polimorfonucleare. În zona de necroză pot persista resturi nucleare ale epiteliului tubular necrozat și uneori colonii de germeni. În țesutul medular adiacent focarelor de infecție acută există un infiltrat granulocitar interstițial. La nivelul papilelor sfacelate și eliminate, suprafața rămasă este acoperită de un strat de celule epiteliale. În zona corticală corespunzătoare piramidelor afectate se observă diverse grade de leziune tubulo-interstițială cu atrofie și degenerescență tubulară și creșterea spațiului interstițial care prezintă un infiltrat limfo-plasmocitar și fibroză interstițială. Glomerulii pot fi complet hialinizați. În formele cronice pot apare focare de calcificare.

Patogeneza. Localizarea anatomică a necrozei papilare la nivelul vîrfului piramidelor renale reflectă importanța mecanismelor vasculare în patogeneza leziunilor, vîrful papilar fiind mult mai slab irigat decît restul rinichiului și piramidelor. Alterarea papilară vasculară se regă-

Scanned with OKEN Scanner

seşte în toate formele etiologice ale necrozei papilare (diabetică, obstructivă, infecţioasă, analgezică etc.).

Tabloul clinico-biologic este variabil în funcţie de etiologie, numărul papilelor lezate, forma histologică (papilară sau medulară) şi evoluţia acută sau cronică a leziunii. Manifestările clinice pot fi acute sau severe ducînd chiar la moarte prin septicemie şi insuficienţă renală. Alteori manifestările sînt mai puţin grave şi sînt reprezentate de episoade acute recidivante, care apar la intervale de timp variabile. Uneori necroza papilară renală poate fi total asimptomatică şi este descoperită întîmplător cu ocazia efectuării unei urografii i.v. sau la autopsie. Tabloul clinic este legat de evoluţia leziunilor necrotice. Acestea se pot sfacela, eliminîndu-se în urină, se pot resorbi local, lăsînd un spaţiu cavitar sau rămîn *in situ* şi se calcifică, ducînd uneori la formarea de calculi. Eliminarea sfacelelor papilare prin urină se poate însoţi de dureri lombare sau de colici ureterale tipice. În cazul în care ţesutul necrotic formează cavităţi în care stagnează urina se produce infecţie, iar manifestările clinice sînt cele ale unei pielonefrite sau ale unei nefrolitiaze. Majoritatea cazurilor (2/3) prezintă febră de tip septic asociată cu frisoane. Există uneori disurie, hematurie macroscopică şi oligurie. Funcţia renală rămîne deseori neafectată, dar în caz de necroză a mai multor papile poate surveni o insuficienţă renală progresivă.

Examene de laborator. La examenul de urină se constată, în majoritatea cazurilor (80%), o proteinurie redusă. Leucocituria sau piuria este prezentă în 60—80%, din cazuri, iar hematuria microscopică la 20—40%. Alteori hematuria este macroscopică, putînd fi masivă şi intarisabilă. Urocultura este pozitivă la aproximativ 75% din bolnavi. În urină se pot găsi, la un examen atent, fragmente papilare necrotice *(histurie)*, care apar mai ales după dureri colicative renale. În cele mai multe cazuri există o incapacitate a concentraţiei urinare maximale datorită afectării zonei interne a medularei, unde are loc concentraţia urinară. De regulă se constată o azotemie moderată şi tranzitorie şi rareori insuficienţă renală, cu evoluţie spre uremie. În peste 50% din cazuri apare leucocitoză şi creşterea VSH-ului, care uneori sînt importante, mai ales în cazurile complicate cu septicemie.

Examenul radiologic prin urografie i.v. este cel mai util pentru precizarea diagnosticului, deşi poate fi negativ în stadiile precoce de evoluţie, fiind necesare investigaţii repetate. Primele semne sînt reprezentate în faza precoce de edem şi necroză de aspectul şters şi neregulat al conturului papilar intracaliceal şi de lipsa de umplere cu substanţă de contrast. Se constată şi diminuarea opacităţii calicelui afectat, în raport cu cele vecine. Substanţa de contrast se insinuează dinspre fornix spre medulară, oferind imaginea unui „cleşte de crab". Cînd papila se detaşează apare o cavitate suplimentară la nivelul calicelui cu aspectul caracteristic de „umbră inelară". Dacă papila necrotică se resoarbe sau se elimină apare aspectul de cavitate triunghiulară cu baza spre

Scanned with OKEN Scanner

periferie. În cazurile cu evoluție îndelungată pot apare calcificări radioopace la nivelul papilelor inițial necrotice.

Evoluția și prognosticul depind de forma etiologică a nefropatiei care duce la instalarea necrozei papilare. În cazurile acute cu insuficiență renală moartea poate surveni mai ales datorită infecției și septicemiei, deși în prezent prognosticul acestor cazuri este mult ameliorat. În cazurile cu evoluție prelungită pot surveni pusee de acutizare legate de afectarea unui număr crescînd de papile. Evoluția în aceste cazuri duce la insuficiență renală.

Tratamentul trebuie să fie în primul rînd preventiv și etiologic în cazul în care afecțiunea cauzală poate fi tratată fie medical (de ex. nefropatia analgezică și pielonefrita), fie chirurgical (îndepărtarea factorului uropatic în nefropatia obstructivă). Terapia necrozei papilare confirmată este simptomatică și se adresează manifestărilor principale și complicațiilor bolii (dureri lombare sau colicative, infecție și eventual insuficiență renală acută sau cronică). Se va acorda atenție în special infecției urinare, pielonefritei acute și stării septice, fiind indicat un tratament antibiotic energic, specific și de lungă durată.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 16

NEFROPATII CU AFECTARE PREDOMINANT TUBULARĂ

În cadrul larg al nefropatiilor tubulo-interstiţiale există anumite afecţiuni predominant tubulare, care mai sînt denumite tubulopatii *pure, izolate* sau *specifice.* Afectarea predominant tubulară este cel mai deseori de natură ereditară sau congenitală. De obicei sînt primitive, dar pot avea o etiologie diversă. Aceste tulburări se întîlnesc în mod izolat sau ca manifestare a unor intoxicaţii ori a unor afecţiuni tubulo-interstiţiale diverse, în special la copii şi mai rar la adulţi. Afectarea tubulară se caracterizează în primul rînd prin atingerea unuia sau mai multor sisteme de transport tubular, interesînd mai ales reabsorbţia şi uneori secreţia anumitor substanţe. În funcţie de segmentul nefronic afectat, tubulopatiile ereditare sau congenitale pot fi clasificate în defecte tubulare *proximale,* defecte tubulare *distale* şi ale *ansei Henle* şi defecte ale tubilor *colectori* (tabelul 9).

Tabelul 9

Clasificarea tubulopatiilor

I. *Defecte tubulare proximale:*

Sindromul Fanconi, Sindromul Lowe, Rahitismul hipofosfatemic primar, Glicozuria renală, Acidoza tubulară renală, Cistinuria, Glicinuria, Xantinuria, Boala Hartnup, Galactozemia, Dilataţia chistică a tubilor proximali, Boala Wilson, Boala von Gierke, Pseudohiperparatiroidismul

II. *Defecte tubulare distale şi ale ansei Henle:*

Diabetul insipid nefrogenic, Nefronoftizia juvenilă

III. *Defecte ale tubilor colectori:*

Ectazia tubulară (rinichiul spongios)

Scanned with OKEN Scanner

16.1. Defecte tubulare proximale

16.1.1. Sindromul Fanconi

Sindromul Fanconi reprezintă o disfuncție complexă a transportului tubular care are consecințe multiple (fosfaturie, aminoacidurie generalizată, glicozurie, acidoză metabolică și alte anomalii ale reabsorbției tubulare proximale). *Etiologia* este variabilă; există două mari forme etiologice: *ereditară* și *cîștigată*. *Forma ereditară* este în numeroase cazuri *primară idiopatică*, iar alteori este *asociată cu anomalii ereditare* (cistinoză, sindromul oculo-cerebro-renal Lowe, tirozinoză, galactozemie, glicogenoză Fanconi-Bickel, boală Wilson, intoleranță la fructoză, sindrom nefrotic congenital). *Forma cîștigată* are la rîndul său cauze diverse: mielom multiplu, amiloidoză cu proteinurie Bence-Jones, boli maligne (cancer pancreatic), hiperparatiroidism secundar, sindrom Sjögren, depleție de potasiu, deficiență a vitaminei D (și, mai rar, de vitamină B_{12} și C), unele nefropatii glomerulare cu sindrom nefrotic (glomerulonefrită cu hialinoză segmentară și focală), unele nefropatii tubulo-interstițiale (cu anticorpi anti-membrană bazală tubulară), hepatopatie alcoolică, malnutriție proteică, tromboză a venei renale (forma infantilă) și rejet al transplantului renal. În plus, o importanță deosebită în practică o are sindromul Fanconi care apare consecutiv unor intoxicații cu substanțe toxice: intoxicații cu *metale grele* (plumb, cadmiu, mercur și organo-mercuriale, uraniu, cupru și bismut); intoxicații cu *diverse substanțe chimice* (lizol, salicilați, nitrobenzen, acid malic, metil-3-cromonă, streptozotocină, tetraciclină expirată și vitamină B_2).

Morfopatologie. În microscopie electronică s-a descris o dilacerare a reticulului endoplasmatic a mitocondriilor, lipsind de obicei alte modificări. În anumite forme de sindrom Fanconi secundar se poate constata atrofie tubulară și fibroză interstițială.

Patogeneza poate fi legată de un defect generalizat al reabsorbției la nivelul tubului contort proximal. Au fost incriminate două mecanisme de bază: lipsa de „etanșeitate" a membranelor tubulare renale, care duce la reabsorbția mai puțin eficientă a solviților; tulburarea metabolismului intracelular al celulelor tubulare renale care devin incapabile de a produce suficientă energie necesară transportului tubular, în special cu alterarea funcției mitocondriale. În forma cîștigată a sindromului Fanconi multe din disfuncțiile renale pot fi asociate cu un defect al conversiunii 25-OH-colecalciferolului în 1,25-$(OH)_2$-colecalciferol la nivelul corticalei renale. Acest defect ar putea explica atît osteopatia, cît și unele din anomaliile de transport tubular asociate sindromului Fanconi.

Tabloul clinico-biologic este legat de etiologie și vîrsta la care debutează sindromul Fanconi. În forma idiopatică la *copil* apar tulburări de creștere, anorexie și vărsături cu deshidratare și acidoză, febră,

Scanned with OKEN Scanner

slăbiciune musculară, rahitism vitaminorezistent, mers „de raţă" şi paralizii periferice. La *adult* afecţiunea apare la 30—40 de ani şi se traduce clinic prin slăbiciune musculară şi dureri osoase, în special vertebrale. În plus, pot exista diverse manifestări legate de bolile ereditare cu care sindromul Fanconi poate fi asociat. *Biologic* anomalia tubulară se traduce prin proteinurie redusă, de tip tubular fără modificări ale sedimentului urinar, glicozurie, fosfaturie (cu hipofosfatemie) şi aminoacidurie de tip generalizat. Mai rar, poate apare o pierdere excesivă bicarbonat (cu acidoză tubulară proximală sau acidoză metabolică), pierderi urinare excesive de acid uric (cu hipouricemie), pierdere renală de sodiu (cu hiponatriemie) şi pierderi de calciu (asociate rareori cu hipocalcemie). Uneori se constată un deficit al capacităţii de concentraţie urinară cu hipostenurie, în timp ce filtraţia glomerulară este doar puţin redusă.

Evoluţia sindromului Fanconi, atît la copil, cît şi la adult, poate fi însoţită, chiar şi după mai mulţi ani, de o pierdere progresivă a populaţiei nefronice şi un deficit corespunzător al funcţiei renale cu evoluţie spre uremie. În *forma cîştigată* manifestările clinico-biologice renale sînt similare formei idiopatice. Descoperirea şi îndepărtarea cauzei poate opri eventuala evoluţie spre insuficienţă renală, cronică, înainte de producerea unor leziuni tubulare severe.

În afara *tratamentului* etiologic, atunci cînd este posibil, terapia este în esenţă *simptomatică*: administrarea suficientă de lichide pentru prevenirea deshidratării; înlocuirea solviţilor eliminaţi în exces prin administrare de: fosfat neutru 0,5—3 g/zi per os, citrat de sodiu şi potasiu, soluţie Shohl cîte 30 ml/8 ore la adulţi; alcalinizare cu bicarbonat de sodiu 10—15 mEq/kg/zi la copii pînă la 10 ani; asocierea cu vitamină D în doze mari (5 000—10 000 U I/zi); utilizarea hidroclorotiazidei care poate diminua pierderea de bicarbonat în urină.

16.1.2. Sindromul oculo-cerebro-renal Lowe

Este o boală ereditară cu transmitere recesivă, interesînd exclusiv sexul masculin. Sindromul se caracterizează prin cataractă, glaucom, frunte bombată cu reţea venoasă aparentă, întîrziere psihică, hipotonie şi areflexie, anomalii asociate cu o formă incompletă de sindrom Fanconi. Evoluţia sindromului Lowe are loc în 3 faze: în prima copilărie predomină tulburările oculare şi cele ale sistemului nervos central, ulterior sindromul Fanconi devine manifest (cu rahitism sever şi osteoporoză), iar la adult anomaliile tubulare specifice dispar, fiind însă posibilă evoluţia spre insuficienţă renală.

Scanned with OKEN Scanner

16.1.3. Rahitismul hipofosfatemic primar sau rezistent la vitamina D

Este o afecțiune ereditară transmisă, de obicei, autosomal dominant legată de cromozomul X, care apare, în special, la sexul masculin, avînd debutul în primul sau al doilea an de viață. În rahitismul hipofosfatemic primar apare în mod caracteristic diminuarea izolată a reabsorbției tubulare a fosfatului cu fosfaturie excesivă, chiar la concentrații scăzute ale fosfatului seric. Nu apar alte disfuncții tubulare, proteinurie sau anomalii ale sedimentului urinar, iar funcția renală este normală. Patogeneza hipofosfaturiei este explicată printr-un defect al transportului fosfatului la nivel renal și interstițial. Acest defect poate fi legat de lipsa proteinei transportoare sau a situsurilor de fixare la nivelul celulelor tubului proximal. Nivelul seric scăzut al fosfatului duce la diminuarea ratei de mineralizare a matricei osoase avînd drept rezultat la copii rahitismul și deficitul de creștere („nanismul renal"), iar la adult apariția unor semne de osteomalacie (osteoliză, pseudofracturi). Evoluția este favorabilă cu tendință de ameliorare la pubertate. Tratamentul constă în administrarea de fosfat neutru în doze de 1—4 g/zi pe cale orală (la fiecare 4 ore, deoarece pierderea de fosfat prin urină este continuă) și vitamină D_2 (10 000—5 000 UI/zi) sau 1,25-dihidroxi-colecalciferol (1 g/zi), deoarece administrarea fosfatului pe cale orală diminuă reabsorbția calciului.

16.1.4. Glicozuria renală

Reprezintă o disfuncție tubulară renală de origine genetică, relativ frecvent întîlnită în practică. Glicozuria renală este caracterizată prin prezența constantă a glucozei în urină, avînd o rată de excreție de 1 mg/min sau mai mult, fără să fie asociată cu hiperglicemie, cetoză sau cu alte meliturii. Incidența afecțiunii este de 0,2% din totalitatea melituriilor. Condițiile etiologice în care apare glicozuria renală sînt variate: *defect primar izolat* neînsoțit de alte anomalii tubulare; glicozurie renală *asociată cu alte difuncții tubulare specifice* (de ex. glucoglicinurie și diabetul fosfatic); în cadrul unei *disfuncții tubulare generalizate*, de etiologie variată (boli metabolice, agresiuni tubulare toxice ș.a.); *defect tubular renal asociat cu defect interstițial* (sindromul de malabsorbție a glucozei și galactozei); *glicozuria renală ușoară, intermitentă.*

Morfopatologic nu există modificări tubulare caracteristice. *Patogeneză.* Glucoza filtrată la nivelul glomerului este reabsorbită în cea mai mare parte în tubul contort proximal și doar 10% distal, la nivelul ansei Henle și canalului colector. Reabsorbția glucozei se face prin acumulare celulară, împotriva unui gradient de concentrație, ceea ce necesită un mecanism de transport activ cu consum de energie, care este dependent de cotransportul de sodiu. Se consideră că majoritatea

Scanned with OKEN Scanner

cazurilor de glicozurie renală sînt legate de reducerea numărului total de unități transportoare de glucoză la nivelul celulelor epiteliale tubulare sau de diminuarea afinității glucozei pentru sistemul transportor datorită unei anomalii structurale. Au fost descrise două forme de glicozurie renală (*tipul A* sau *clasic* și *tipul B*). Diferențierea se face pe baza administrării glucozei în perfuzie și analizei curbelor de titrare a glucozei în urină. *Tipul A* este asociat cu diminuarea transportului maxim al glucozei (TmG), iar *tipul B* cu un TmG normal. Pacienții cu tipul A prezintă glicozurie masivă, chiar la concentrații scăzute ale glicemiei, în timp ce cei cu tipul *B* au o glicozurie ușoară la concentrații plasmatice joase. Diferențele dintre cele două tipuri ar putea fi explicate pe baza deosebirilor morfologice. Tipul A este legat de un dezechilibru glomerulotubular, iar tipul B de heterogenitatea nefronilor. Ar mai exista și diferențe de kinetică enzimatică între cele două tipuri.

Criteriile *diagnosticului* de glicozurie renală sînt: prezența glicozuriei fără hiperglicemie, de intensitate variabilă (sub 10 g/24 h pînă la peste 100 g/24 h); glicozurie dozabilă în toate probele de urină, inclusiv în cele de dimineață pe nemîncate; excluderea altor meliturii (fructozurie, galactozurie, pentozurie, sucrozurie, manoheptalozurie sau maltozurie); toleranță orală normală la glucoză; absența tulburărilor de utilizare sau depozitare a glucozei. Diagnosticul diferențial la descoperirea bolii se impune cu diabetul zaharat (în glicozuria renală testul de toleranță la glucoză fiind normal), cu alte forme de meliturie (prin testul la glucozoxidază) și cu glicozuria din uremie (funcția reanlă fiind normală în glicozuria renală). *Evoluție.* Glicozuria renală este prezentă probabil de la naștere, dar este descoperită de obicei întîmplător cu ocazia unor analize de rutină. Nu se însoțește de poliurie sau de alte manifestări clinice. Afecțiunea este benignă, persistînd din copilărie în tot cursul vieții și rămîne asimptomatică în afara unor condiții speciale. Astfel, în sarcină sau inaniție prelungită pot surveni și episoade de hipoglicemie, cetoză sau hipovolemie prin pierderi urinare excesive de sodiu. *Tratamentul* glicozuriei renale primare nu este necesar, excreția urinară de glucoză nefiind influențată de restricția dietetică de glucide. Se recomandă însă evitarea perioadelor prelungite de post și terapia simptomatică a eventualelor episoade de deshidratare.

16.1.5. Acidoza tubulară renală

Acidoza tubulară renală (ATR) este un sindrom caracteristic prin incapacitatea de acidifiere normală a urinii și acidoză metabolică hipercloremică. Acest sindrom cuprinde două categorii principale de ATR: *ATR distală (ATRD) sau clasică (tipul 1)* și *ATR* proximală (ATRP) sau tipul 2.

Scanned with OKEN Scanner

Există o *formă hiperkaliemică (tipul 4)*, în timp ce tipul 3 (o combinație între tipul 1 și 2) nu mai este recunoscut ca tip distinct de acidoză tubulară.

Acidoza tubulară renală distală (ATRD), tipul 1 sau clasic reprezintă cea mai obișnuită și cea mai importantă formă de ATR din punct de vedere clinic. Acidoza metabolică hipercloremică este asociată cu un *p*H urinar discordant de crescut, în raport cu gradul acidozei. Bolnavii prezintă o incapacitate de a scădea *p*H-ul urinar sub 5,3, *p*H-ul urinar fiind fixat de obicei între 6 și 6,9 în timp ce la persoanele normale poate fi scăzut pînă la 4,5. *Etiologie.* ATRD poate apare fie ca o afecțiune primară, în absența oricărei stări patologice, fie secundară, legată de diverse afecțiuni. *ATRD primară* se poate prezenta sub mai multe variante.

— *Forma familială* este transmisă ereditar, cu caracter autosomal dominant sau, rareori, recesiv. Poate apare la ambele sexe, defectul familial fiind probabil prezent la naștere, dar cu intensitate variabilă.

— *Forma infantilă tranzitorie*, rar întîlnită în prezent, se caracterizează prin apariție acută în primul an de viață, manifestîndu-se prin deshidratare severă și deficit de dezvoltare. Se complică rareori cu hipopotasemie sau rahitism, răspunde la tratamentul cu alcaline și dispare, de obicei, pînă la vîrsta de 2—5 ani.

— *Forma asociată cu anomalii imunologice* debutează relativ mai tîrziu, apare în special la femei și pare să fie secundară unor boli autoimune.

ARTD secundară poate apare în *condiții etiologice* foarte variate (tabelul 10).

Morfopatologie. În unele cazuri se găsesc modificări histologice în microscopia optică, cum ar fi infiltratul interstițial limfoplasmocitar, asociat cu fibroză interstițială și peritubulară. Uneori se poate constata o calcifiere renală, deseori limitată la tubii distali. Calciul poate să se depună inițial între membrana bazală și celulele tubulare și în interstițiu și doar într-o măsură redusă în lumenul tubular. Parenchimul renal poate fi intens dezorganizat structural în caz de infecții recidivante sau leziuni obstructive asociate. În imunofluorescență se constată rareori depuneri granulare sau omogene de imunoglobuline în citoplasma celulelor tubulare sau în celulele infiltratului interstițial. Nu s-au demonstrat însă depuneri de anticorpi în rinichi.

Patogeneză. Mecanismul anomaliei funcționale primare constă în incapacitatea nefronului distal de a realiza un gradient de ioni de hidrogen între sînge și fluidul tubular, indiferent de gravitatea acidozei sistemice. Urina își menține o alcalinitate necorespunzătoare, *p*H-ul fiind peste 5,4, chiar după administrarea de acid sau sulfat de sodiu. Rata absolută a excreției amoniului și acidității titrabile este

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 10

Cauzele acidozei tubulare renale distale secundare

1. *Boli sistemice transmise genetic:*
   — Sindromul Ehlers-Danlos, Eliptocitoza ereditară, Anemia drepanocitară, Deficitul de anhidrază carbonică B, Boala chistică a medularei renale

2. *Boli autoimune:*
   — Hipergamaglobulinemiile idiopatice, Purpura hiperglobulinemică, Crioimunoglobulinemia, Hipergamaglobulinemia familială, Sindromul Sjögren, Tiroidita, Alveolita fibrozantă, Bronşiolita obliterantă, Poliartrita reumatoidă, Purpura reumatoidă, Lupusul eritematos diseminat, Ciroza biliară primitivă, Hepatita cronică activă, Colita ulceroasă, Unele nefropatii glomerulare, Urticaria recidivantă, Alergia medicamentoasă, Arterita de hipersensibilizare, Sindromul Raynaud

3. *Boli asociate cu nefrocalcinoză:*
   — Hiperparatiroidismul primar, Intoxicaţia cu vitamină D, Hipertiroidismul, Hipercalciuria idiopatică (ereditară, sporadică), Intoleranţa ereditară la fructoză, Rinichiul cu medulara spongioasă, Boala Fabry, Boala Wilson

4. *Nefropatii toxice:*

   Medicamentoase:
   — Amfotericina B, Analgezicele, Acetazolamina, Paraldehida, Ciclamatul, Litiul, Tetraciclinele expirate, Meticilina

   Substanţe chimice:
   — Toluenul

Nefropatii tubulo-interstiţiale:
   — Pielonefrita cronică, Nefropatia obstructivă, Nefropatia endemică balcanică, Necroza tubulară acută, Rinichiul mielomatos, Hiperoxaluria, Rejetul transplantului renal

scăzută, dar excreţia de amoniu se menţine normală sau crescută, în raport cu $\not p$H-ul urinar, iar bicarbonaturia este redusă, fiind sub 3% din bicarbonatul filtrat. Deşi localizarea anomaliei la nivelul tubului contort distal este bine dovedită, mecanismele celulare care duc la ATRD nu sînt bine precizate. În diversele forme clinice ar putea interveni factori multipli, dar mai ales tulburarea secreţiei active de H^+-ioni şi creşterea retrodifuziunii de H^+-ioni, H_2CO_3 sau CO_2, precum şi diminuarea generării intracelulare de bicarbonat, tulburarea trecerii bicarbonatului la nivelul membranei bazale, diminuarea diferenţei de potenţial transepitelial şi alterarea structurală tubulară renală.

Tabloul clinico-biologic. În afara semnelor legate de boala de bază sau asociată cu ATRD, o serie de manifestări extrarenale pot fi consecinţa directă a incapacităţii tubului distal de a scădea $\not p$H-ul urinar sub 5,3: osteomalacia sau rahitismul, slăbiciunea musculară, semnele de

Scanned with OKEN Scanner

hipokaliemie și hipertensiune arterială. Manifestarea renală principală este reprezentată de *acidoza metabolică hipercloremică și hipokaliemică*. În caz de hipokaliemie severă se constată deficitul capacității de concentrație urinară cu izotenurie și poliurie. Dacă la acești pacienți ingestia de sare este necorespunzătoare, pot surveni semne de hiponatriemie și hipovolemie. Aceste anomalii se asociază cu tulburări ale metabolismului calciului prin mobilizarea calciului osos care duce la hipercalcemie. Consecința este apariția nefrolitiazei, în 50% din cazuri, și a nefrocalcinozei, în 85% din cazuri. Nefrocalcinoza reprezintă o caracteristică dominată a ATRD. Ca efect direct al acidozei la nivelul tubului renal apare inhibiția reabsorbției calciului și fosforului, ducînd la hipercalcemie și hipofosfatemie. Hipertensiunea arterială survine la aproximativ 11% din pacienții cu ATRD și este prezentă mai ales la cei cu nefrocalcinoză. Filtrația glomerulară este inițial nemodificată, dar diminuă progresiv o dată cu dezvoltarea nefrocalcinozei și nefrolitiazei și a complicațiilor acestora (infecția urinară sau obstrucția tractului urinar), evoluția ducînd la instalarea insuficienței renale. Deficitul capacității de concentrație urinară maximă este prezent la majoritatea pacienților cu ATRD (90%) fiind asociat de obicei cu nefrocalcinoza. În ATRD pot fi constatate concomitent și unele semne de disfuncție tubulară proximală: aminoacidurie ușoară, proteinurie tubulară de intensitate redusă și glicozurie renală.

Evoluția ATRD nu duce obișnuit la insuficiență renală progresivă, iar prognosticul vital este bun. Pot surveni însă diverse complicații legate mai ales de distrucția parenchimului renal prin nefropatie obstructivă sau pielonefrită cronică.

Tratamentul constă în corectarea permanentă a acidozei prin administrare de alcaline pe cale orală. Se recomandă bicarbonatul de sodiu sub formă de soluție SHOHL (citrat de sodiu și acid citric). După corectarea acidozei inițiale se va administra un tratament de întreținre cu bicarbonat de sodiu (5—14 mEq/kg/zi, la copil, și 1—3 mEq/kg/zi, la adult). Uneori este necesară și administrarea de potasiu, deoarece terapia cu bicarbonat poate duce la alcaloză care diminuă în plus potasiul seric. În caz de hiperaldosteronism este necesară și administrarea de sodiu. La bolnavii cu hipocalcemie se va urmări corectarea acesteia, pentru evitarea apariției tetaniei și convulsiilor. Nefrocalcinoza odată constituită este puțin influențată de terapia cu alcaline. Ca tratament adjuvant se va recomanda un regim sărac în calciu și o terapiei medicamentoasă cu celuloză-fosfat, diuretice tiazidice sau săruri de magneziu pe cale orală.

Acidoza tubulară renală proximală (ATRP/ sau tipul 2 apare ca rezultat al diminuării transportului maxim al bicarbonatului filtrat la nivelul tubului proximal. ATRP poate surveni rareori în mod izolat: ca *ATRP primară* de formă *infantilă*, *adultă* sau *familială*, fie ca

Scanned with OKEN Scanner

ATRP secundară medicamentoasă (de ex. după acetazolamidă sau mefamide). Deseori ATRP este asociată cu alte anomalii tubulare proximale și este *ATRP primară* (sporadică sau transmisă genetic) sau *ATRP secundară* unor tulburări autoimune, afecțiuni sistemice ereditare (cistinoză, boală Wilson, sindrom Lowe, tirozinoză), hiperparatiroidismului primar sau secundar intoxicațiilor medicamentoase (tetraciclină expirată, 6-mercaptopurină, codamin, plumb), boala chistică a medularei renale și diverse alte condiții (mielom multiplu, amiloidoză și transplantare renală).

Patogeneză. Ca urmare a diminuării reabsorbției proximale a bicarbonatul uifiltrat, în tubul renal distal ajung cantități crescute de bicarbonat. La acest nivel excreția de ioni de H^+ este utilizată în mare parte pentru reținerea bicarbonatului. Dar tubul distal are o capacitate limitată de reabsorbție a bicarbonatului. Drept urmare, apare bicarbonaturie, *p*H-ul urinar crește, iar excreția netă de H^+ ioni este diminuată. O pierdere urinară de 15% sau mai mult din bicarbonatul filtrat la o concentrație serică normală de bicarbonat este patognomonică ATR proximale. Din cauza pierderii urinare de bicarbonat scade progresiv și bicarbonatul seric, bicarbonaturia dispare, *p*H-ul urinar poate fi normal coborît și se restabilește astfel homeostazia acido-bazică pe seama acidozei metabolice.

Mecanismele implicate în tulburarea reabsobției bicarbonatului sînt: diminuarea excreției active a ionilor de H^+; deficitul anhidrazei carbonice; incapacitatea bicarbonatului de a ieși prin membrana bazală tubulară; permeabilitatea anormală a membranei luminale, care permite un influx crescut de bicarbonat sau un eflux crescut de H^+ ioni.

Tabloul clinico-biologic. În ATR proximale lipsesc sau apar extrem de rar manifestările obișnuite ale ATR distale (hipercalcemia, nefrocalcinoza, nefrolitiaza și leziunile osoase). Pierderea de sodiu lipsește iar pierderile de calciu -și hipokaliemia sînt rareori manifeste.

Tratamentul constă în administrarea de bicarbonat de sodiu în cantități corespunzătoare gradului acidozei. Drept consecință a administrării bicarbonatului de sodiu, sodiul ajunge în cantitate crescută la nivelul tubului distal, ducînd la creșterea secreției de potasiu și la agravarea hipokaliemiei. În aceste cazuri e necesară o suplimentare cu cantități mari de clorură de potasiu și eventual aplicarea unor diuretice tiazidice.

Acidoza tubulară renală hiperkaliemică, ATR generalizată sau tipul *4* este considerată drept cel mai comun tip de acidoză întîlnită la copil și probabil la adult, fiind caracterizată prin acidoză hipercloremică asociată cu hiperkaliemie. ATR tip 4 poate apare prin deficit primar de *mineralo-corticoizi* în boala Addison, hiperplazia suprarenală congenitală și hiperaldosteronismul secundar izolat sau prin *hipoaldosteronism hiporeninemic asociat cu azotemie* și în diverse nefropatii tubulo-interstițiale

Scanned with OKEN Scanner

cronice. Rareori, ATR tip 4 este o manifestare izolată a lipsei de răspuns a rinichiului la aldosteron.

Patogeneza pare să fie datorată diminuării schimbului de ioni de K^+ și H^+ la nivelul tubului renal distal.

Clinico-biologic pacienții produc o urină cu aciditate normală în caz de acidoză și nu prezintă nici un semn de disfuncție tubulară renală. Bicarbonaturia este de obicei redusă, iar bicarbonatul plasmatic este menținut normal. Excreția de amoniu este întotdeauna deficitară, sub valoarea normală, în raport cu gradul *p*H-ului urinar, severitatea acidozei sistemice sau nivelul filtrației glomerulare.

Tratamentul se bazează pe corectarea acidozei sistemice și hiperkaliemiei prin administrarea unui mineralo-corticoid de tipul 9-alfa-fluorocortizon asociat eventual cu hidroclorotiazidă. Pot fi necesare unele rezine schimbătoare de cationi pentru diminuarea potasemiei și corectarea acidozei.

16.1.6. Cistinuria

Cistinuria reprezintă o tulburare a transportului tubular renal caracterizată prin reabsorbția defectuoasă a unui grup de aminoacizi format de cistină, lizină, arginină și ornitină. Cistinuria are caracter ereditar fiind transmisă autosomal-recesiv și se constată la aproximativ 1 : 7 000 din nou-născuți.

Morfopatologic modificările sînt minime sau absente în stadiile inițiale. În interstițiu se poate remarca un edem însoțit de o discretă fibroză și prezența de cristale de cistină, delimitate de un infiltrat limfo-histiocitar. Segmentele tubulare proximale și distale apar dilatate, cu epiteliul turtit endoteliform, iar uneori se întîlnesc celule gigante multinucleate. Alți tubi sînt atrofiați, iar membrana bazală apare îngroșată. Epiteliul tubular poate prezenta leziuni de distrofie vacuolară, drept urmare a hipokaliemiei. În stadiile avansate predomină leziunile de fibroză interstițială și infiltratul limfoplasmocitar. Pe măsură ce boala avansează apar și modificări glomerulare, caracterizate prin îngroșarea mezanginului și colabarea capilarelor, iar alți glomeruli prezintă cicatrici fibroase segmentare sau hialinizare globală. În epiteliul tubilor și în glomeruli se pot identifica cristale de cistină.

Patogeneză. Defectul transportului aminoacizilor în cistinurie este localizat la nivelul marginii „în perie" a epiteliului tubilor renali, precum și a epiteliului interstițial. Din cauza deficitului reabsorbției se produce o excreție urinară crescută de aminoacizi, deși cantitatea filtrată este normală sau scăzută. La nivelul membranei bazal-laterale lizina, arginina și ornitina sînt transportate independent de cistină.

Tabloul clinico-biologic este legat de precipitarea urinară a cistinei cu formarea de calculi. Apariția acestora se explică prin constanta de disociere foarte ridicată a cistinei (aproxiativ 300 mg/l, la un *p*H de 7,5),

Scanned with OKEN Scanner

ceea ce face ca solubilitatea să nu crească pînă cînd pH-ul urinar nu depăşeşte 7,4. În caz de cistinurie, în limitele fiziologice ale pH-ului urinar, urina este atît de saturată cu cistină, mai ales în cursul nopţii, încît se produce precipitarea şi formarea de calculi. Calculii sînt galbeni, netezi, moi, translucizi, de formă rotundă sau ovală. Primul calcul de cistină apare de obicei în copilărie şi rareori se formează după vîrsta de 30 de ani. Ceilalţi aminoacizi sînt solubili şi nu formează calculi. Deşi calculii recidivează deseori timp de mai mulţi ani, infecţia rinichiului este mai rară. Se constată că doar aproximativ 50% din calculii eliminaţi sînt pur cistinici, restul fiind micşti, de cistină, calciu şi magneziu. Pe lîngă bolnavii homozigoţi cu cistinurie care excretă peste 300 mg cistină/24 h în urină şi la care apar calculi, există purtători heterozigoţi de cistinurie care excretă 60—300 mg/24 h, dar la care se produc rareori calculi de cistină. *Evoluţia* litiazei cistinice duce la obstrucţie şi rareori la infecţie şi insuficienţă renală.

Tratamentul constă în ingestie suficientă de lichide pentru a produce un volum urinar crescut necesar solubilizării cantităţii de cistină excretată zilnic. De regulă e necesară o diureză de cel puţin 3 000 ml/24 h, iar fluxul urinar trebuie menţinut ridicat atît ziua, cît şi noaptea. Metoda este utilă nu numai pentru prevenirea formării unor noi calculi, ci chiar pentru disoluţia unor calculi deja formaţi. S-a recomandat şi D-Penicilamină, în doze de 1—4 g/zi, care produce, împreună cu cistina, complexe solubile, prevenind astfel precipitarea acesteia.

16.1.7. Glicinuria

Glicinuria reprezintă un defect tubular selectiv de reabsorbţie a glicinei, care se transmite, de obicei, dominant ducînd la litiază recidivantă. În compoziţia calculilor cantitatea de glicină este redusă, predominînd oxalatul de calciu.

16.1.8. Xantinuria

Xantinuria este legată de un defect tubular al reabsorbţiei xantinei. Uneori xantinuria poate duce la formarea de calculi radiotransparenţi. Xantina fiind solubilă în urină alcalină, terapia constă în administrarea de citrat sau bicarbonat de sodiu.

16.1.9. Boala Hartnup

Reprezintă o tulburare a transportului renal care interesează grupul aminoacizilor monoamino-monocarboxilici (metionina, triptofanul, histidina), în timp ce transportul tubular al altor aminoacizi nu este modificat. Patogenetic este importantă prezenţa concomitentă a

Scanned with OKEN Scanner

anomaliei de transport a aminoacizilor neutri la nivel interstițial. Consecința este un deficit de nicotinamidă, care atrage modificări similare pelagrei (erupții cutanate și tulburări neuropsihice).

16.1.10. Dilatația chistică a tubilor proximali

Este o anomalie familială și congenitală care apare în primele zile de viață ducînd în scurt timp la moarte. Morfopatologic se caracterizează prin dilatația tubilor proximali, în timp ce glomerulii sînt de aspect normal.

16.1.11. Boala Wilson și boala von Gierke

În aceste boli apar anomalii ale reabsorbției aminoacizilor, glucozei și fosfaților, care sînt de fapt identice cu cele din sindromul Fanconi, singura deosebire constînd în aceea că în aceste boli defectul tubular este secundar fie tulburării metabolismului cuprului în boala Wilson, fie infiltrației celulare tubulare cu glicogen în boala von Gierke.

16.2. Defecte tubulare distale și ale ansei Henle

16.2.1. Diabetul insipid nefrogenic

Este o afecțiune caracterizată prin incapacitatea celulelor tubulare renale de a răspunde la acțiunea hormonului antidiuretic care însă se produce și se secretă în cantități fiziologice. *Etiologia* este variabilă. Se întîlnește rareori o *formă congenitală* transmisă ereditar, legată de cromozomul X, mai frecvente fiind *formele secundare* care survin în condiții variate: tulburări metabolice (hipercalcemie, hipocalcemie); după unele medicamente (demeclociclină, metoxifluran, litiu); diverse nefropatii tubulo-interstițiale (nefrită interstițială acută, nefropatie obstructivă, pielonefrită cronică, polikistoză renală, boală chistică a medularei renale); asociate unor boli diverse (amiloidoză, mielom multiplu, sindrom Sjögren, sarcoidoză, drepanocitoză). *Patogeneză.* Rezistența epiteliului tubular renal la acțiunea hormonului antidiuretic ar putea fi secundară producerii deficitare a AMP-ului ciclic ca răspuns la vasopresină. Mecanismele care duc la producerea deficitară de AMP ciclic pot fi multiple: diminuarea numărului de receptori pentru vasopresină; afinitatea anormală a receptorilor; anomalia sistemului de cuplare al vasopresinei la nivel tubular și stimularea adenilciclazei; anomalia enzimatică a adenilciclazei. În diabetul insipid nefrogenic secundar, intervine mai ales incapacitatea segmentului ascendent al ansei Henle de a produce hipertonia interstițială necesară mecanismului de contracurent multiplicator.

Scanned with OKEN Scanner

Tabloul clinico-biologic se caracterizează prin *poliurie, polidipsie, polachiurie* și *nicturie*. Urina este clară, limpede și decolorată, avînd o densitate sub 1 005 și o osmolalitate sub 100 mosm/kg. Anomalia funcțională renală primară este incapacitatea creșterii concentrației osmolare a urinii peste izotonie, deși concentrația hormonului antidiuretic endogen este crescută. Concentrația urinară nu crește nici după administrarea de vasopresină (diabet insipid „vasopresin-rezistent") și nici după o hipovolemia marcată asociată cu scăderea filtrației glomerulare. La început se poate constata hipernatriemie și hipercloremie din cauza balanței hidrice negative, dar o dată cu hidratarea adecvată valorile se normalizează. Excreția sodiului ca răspuns la hipovolemie este normală. Excreția potasiului este și ea în limite normale. În majoritatea cazurilor, filtrația glomerulară și fluxul plasmatic nu sînt modificate. În unele cazuri se constată însă diminuarea acestora drept urmare a hipovolemiei și diminuării consecutive a irigației renale. Unii bolnavi prezintă chiar o reducere permanentă a filtrației glomerulară, explicată prin alterare tubulară anoxică și pierdere progresivă a nefronilor. Ar mai putea interveni în plus și concentrația permanent crescută a vasopresinei care duce la vasoconstricție renală și scăderea filtrației glomerulare. Se mai constată uneori diminuarea clearance-ului acidului uric, asociată cu hiperuricemie. Ceilalți parametri funcționali renali sînt normali: excreția fosfatului, excreția aminoacizilor, capacitatea de acidifiere și capacitatea de eliminare a fenolsulfonftaleinei. Examenul urografic arată în numeroase cazuri dilatația marcată a căilor excretorii, secundară probabil poliuriei. *Evoluția* este, de obicei, favorabilă dacă tratamentul este corect aplicat, durata de supraviețuire fiind apropiată de cea normală.

Tratamentul în diabetul insipid familial este nespecific. Tratamentul etiologic este însă important în formele secundare: în intoxicații (litiu, tetraciclină expirată), hipercalcemie, hipopotasemie, nefropatie obstructivă ș.a. Tratamentul *simptomatic* constă în menținerea unei hidratări adecvate pe cale orală sau i.v. la copii mici, în caz de poliurie marcată. Poliuria poate fi diminuată și prin reducerea aportului de solviți (restricție sodată și regim sărac în proteine). Este necesară și suplimentarea cu săruri de potasiu. Terapia *medicamentoasă* se realizează prin aplicarea de diuretice tiazidice care pot reduce în mod eficient volumul urinar, crescînd moderat și osmolalitatea urinară. Aceste diuretice ar acționa prin scăderea volumului extracelular și diminuarea consecutivă a filtrației glomerulare, ducînd la creșterea reabsorbției lichidelor la nivelul tubului proximal. Asocierea indometacinei ar avea un efect terapeutic sinergic, ca cel al tiazidelor.

16.2.2. Nefronoftizia juvenilă

Între nefropatiile tubulo-interstițiale cu determinare genetică, nefronoftazia juvenilă, deși rară, deține un loc aparte, deoarece morfologic afectarea este importantă și severă ducînd la atrofie renală. Boala

Scanned with OKEN Scanner

este transmisă genetic autosomal-recesiv în 70% din cazuri, dar există și transmitere dominantă, precum și cazuri cu apariție sporadică.

Morfopatologic leziunile histologice sînt localizate la nivelul anselor Henle care apar îngroșate, sinuoase și rareori cu dilatații chistice. *Clinic* primele manifestări sînt polidipsia și poliuria, asociate cu slăbiciune, paloare și întîrziere în creștere și dezvoltare. Alterarea capacității de concentrație urinară este tulburarea cea mai precoce și cea mai importantă. O altă anomalie tubulară este deficitul reabsorbției sodiului, ducînd la pierdere de sare. Hipertensiunea arterială este rareori constatată (sub 30% din cazuri), probabil datorită pierderii de sare. Gradul anemiei este disproporționat față de stadiul insuficienței renale, iar răspunsul la tratamentul cu fier este nesatisfăcător. *Evoluția* duce în majoritatea cazurilor la insuficiență renală, care deseori este prezentă încă din momentul descoperirii bolii.

16.3. Defecte ale tubilor colectori

16.3.1. Boala chistică a medularei renale (rinichiul spongios)

Această afecțiune prezintă caractere anatomo-clinice asemănătoare nefronoftiziei juvenile familiale, de care se deosebește prin dilatarea tubilor colectori care duce la formarea de chisturi.

Morfopatologic rinichii sînt, ca și în nefronoftizia juvenilă, micșorați în mod simetric cu atrofie corticală difuză. Chistele medulare apar mai ales la nivelul joncțiunii cortico-medulare. Dimensiunea chistelor este de 1—2 mm, depășind rareori 1 cm. Se observă de asemenea o atrofie tubulară severă și fibroză interstițială cu infiltrat interstițial mononuclear de intensitate variabilă asociat cu fibroză periglomerulară și scleroză glomerulară. În microscopia electronică apare îngroșarea neregulată a membranelor bazale tubulare. Celulele care delimitează chistele diferă de epiteliul tubilor colectori normali, avînd mai puțini microvili și un aspect turtit. *Manifestările clinice* sînt în mare parte similare celor ale nefronoftiziei. Pot apare în plus calculi intrachistici, infecții ale tractului urinar și nefrocalcinoză.

Tratamentul constă în terapia specifică a complicațiilor (pierderea de sodiu, hipovolemia cu scăderea filtrației glomerulare, hipertensiunea arterială, infecția urinară) care pot ameliora tranzitoriu funcția renală. În practică este importantă detectarea precoce a bolnavilor pe baza istoricului familial, mai ales cînd există o întîrziere în dezvoltarea staturo-ponderală sau poliurie.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 17

NEFROPATIA ENDEMICĂ BALCANICĂ

Nefropatia endemică balcanică (NEB) este o boală cu etiologie necunoscută avînd anumite particularităţi anatomoclinice şi epidemiologice care-i conferă un loc aparte între alte boli renale. A fost descrisă aproximativ concomitent în România (1957), Bulgaria şi Iugoslavia, zonele endemice din cele trei ţări fiind situate în vecinătatea Dunării, la o distanţă de cel mult 400—500 km între ele. Numărul total de cazuri nu este precizat, dar se evaluează la aproximativ 25 000.

Particularităţile care deosebesc NEB de alte nefropatii sînt:

— *Legătura bolnavilor cu zone geografice limitate.* În ţara noastră aceste zone sînt situate în sud-vest, în judeţele Mehedinţi şi Caraş-Severin, bolnavii provenind din aproximativ 40 comune, majoritatea localităţi rurale. Incidenţa maximă a bolii a fost observată în judeţul Mehedinţi în comunele Şimian, Erghevița, Poroina, Hinova, Bistriţa, Livezile, Valea Izvorului, Izvorul Areştilor, Corcova, Fîntîna Domnească, precum şi în Severineşti, Cerneţ, Dedovița Veche, Ghelmegioaia, Jirov, Stîngăceana, Tîmna, Breznița, Motru, Deleni, Ruptura, Buiceşti, Tîntăreni, Văgiuleşti, Vînju Mare, Batoşi, Broscari, Prunişor, Căzăneşti, Strehaia. În judeţul *Caraş-Severin* au fost descrise cazuri în Secăşeni, Jitin, Ticvaniul-Mare şi Giurgiova.

— *Numărul mare de îmbolnăviri şi decese prin nefropatii de tipul NEB* în aceste localităţi depăşeşte cu mult pe cel din alte zone vecine sau din restul ţării. Se apreciază că numărul de cazuri de NEB din zonele endemice din ţara noastră ar fi de 2—15%; mortalitatea prin insuficienţă renală este în medie de 5 ori mai mare decît în alte regiuni ale ţării. Boala afectează cu predilecţie *sexul feminin*, la care NEB este de două ori mai frecventă decît la bărbaţi. Afecţiunea devine manifestă la adulţi între 30 şi 50 ani.

— *Caracterul familial* reprezintă o altă particularitate a bolii. În comunele afectate au fost familii în care mai mulţi membrii sau chiar întreaga familie au decedat prin NEB, în timp ce alte familii vecine au fost mai puţin sau deloc afectate. S-a mai arătat că unele persoane

Scanned with OKEN Scanner

care au părăsit zona endemică la vîrsta copilăriei sau adolescenței nu au făcut ulterior boala, în timp ce alte persoane provenite din zone indemne și care s-au stabilit în localități endemice s-au îmbolnăvit de NEB, după o habitație de 15—20 ani. Frecvența factorului familial este apreciată între 20 și 77%.

— *Aspectul morfopatologic* este caracterizat printr-o atrofie renală marcată, bilaterală și simetrică. Din punct de vedere histologic este vorba de leziuni interstițiale cronice difuze, asociate cu leziuni glomerulare.

— *Tabloul clinico-biologic.* Istoricul negativ reprezintă o caracteristică a bolii; marea majoritate a bolnavilor nu au prezentat înainte de îmbolnăvire nici o afecțiune renală acută, de tip nefritic sau pielonefritic și nici edeme sau hipertensiune arterială. În evoluția cronică progresivă către stadiul de insuficiență renală terminală pot fi deosebite mai multe stadii: *inițial* (de debut), *manifest* (perioada de stare), *avansat* (terminal). În practică, aceste stadii evolutive sînt greu de diferențiat. Deseori bolnavii se prezintă pentru prima dată la medic în stadiul avansat, cu semne manifeste de insuficiență renală cronică. Această modalitate pare să fie foarte frecventă fiind întîlnită în aproximativ 85% din cazuri.

a) *Stadiul inițial (de debut)*

Obișnuit debutul NEB este insidios, fapt constatat în toate țările cu endemicitate balcanică, subliniindu-se că nu există o fază acută a bolii. Simptomatologia acestui stadiu este săracă și necaracteristică. De multe ori , bolnavii sînt complet asimptomatici sau prezintă tulburări care nu sugerează o boală renală; alți pacienți sînt descoperiți întîmplător cu ocazia acțiunilor de depistare în masă din zonele afectate de NEB. La aceștia, în general, semnele revelatoare sînt proteinuria și anemia. Dintre tulburările generale necaracteristice semnalate în această fază menționăm în ordinea frecvenței: astenia fizică și psihică, tulburările dispeptice, cefaleea, amețelile și slăbirea în greutate. Cefaleea apare frecvent, cu toate că hipertensiunea arterială este extrem de rară. Alteori pot exista anumite tulburări mai semnificative care atrag atenția asupra unei suferințe renale: dureri lombare, hematurie, polachiurie și edeme. S-a acordat o importanță deosebită proteinuriei și anemiei, care au permis deseori diagnosticul precoce de suspiciune, confirmat ulterior prin datele anatomoclinice și prin evoluție.

În faza de debut proteinuria este de intensitate redusă, inconstantă și deseori intermitentă, iar evidențierea sa necesită investigații repetate. În nici un caz nu s-a constatat proteinurie de intesitate mare. La populația din zonele endemice testele screening au arătat că proteinuria se găsește într-o proporție de 3‰. Anemia este un alt semn care poate apare precoce în faza de debut, fără să prezinte caractere hematologice particulare. În ceea ce privește funcția renală, în acest stadiu nu există date suficiente, dar unele cercetări sugerează instalarea precoce a diminuării capacității de concentrație și a scăderii Tm PAH-ului. Este de

Scanned with OKEN Scanner

semnalat absența, în mod obișnuit, a hipertensiunii arteriale, frecventă în alte boli renale cronice și cu deosebire în glomerulonefrite.

b) *Stadiul manifest (perioada de stare)*

În general simptomele fazei de debut sînt bine tolerate o lungă perioadă de timp, iar bolnavii sînt capabili să-și îndeplinească fără restricții activitatea obișnuită, uneori chiar ani de zile. Trecerea la perioada de stare se face în mod neobservat, unele semne devenind mai nete și, în plus, adăugîndu-se altele, datorate apariției insuficienței renale progresive: *tulburări generale*: astenie și slăbire în greutate, de obicei accentuate; *tulburări digestive*: dispepsie, inapetență, grețuri, vărsături, dureri abdominale; *tulburări nervoase*: cefalee (simptom aproape constant); amețeli, crampe musculare, mialgii, somnolență; *tulburări urinare*: polachiurie asociată uneori cu disurie, poliurie și nicturie semnificativă, atrăgînd atenția asupra existenței insuficienței renale; lombalgia devine mai evidentă, prezentîndu-se ca o durere surdă, rareori colicativă; *tulburări respiratorii*: dispnee de efort care se accentuează progresiv.

Semne clinice obiective. Paloarea marcată reprezintă modificarea cea mai frapantă în NEB, tegumentele avînd deseori o nuanță palid-murdară. Apare în plus o colorație gălbuie pe palme și în regiunea plantară, datorată carotinemiei legată de alimentația bogată în porumb. Se observă și o pigmentație în relație cu insuficiența renală avansată. Edemele lipsesc la majoritatea bolnavilor. În faza avansată de insuficiență renală cronică, pot apărea tumefierea feței și edemul maleolar. Hipertensiunea arterială se întîlnește într-un procent redus (10—12% din cazuri). La bolnavii cu hipertensiune arterială, aceasta nu are o simptomatologie particulară. Faptul că hipertensiunea arterială lipsește în majoritatea cazurilor este o particularitate interesantă, mai ales că modificările morfopatologice și în special atrofia renală ar justifica o asociere mai frecventă a hipertensiunii arteriale la tabloul nefropatiei endemice. Afectarea altor organe în NEB este inconstantă și necaracteristică, ceea ce sugerează că este vorba de o boală renală autonomă și nu de o boală sistemică cu afectare renală. Nu se găsesc modificări respiratorii particulare, în afară de eventuale afecțiuni intercurente. La nivelul cordului pot apărea modificări consecutive anemiei sau insuficienței renale (sufluri, anomalii electrocardiografice, cardiomiopatie sau pericardită uremică). Ficatul și splina nu prezintă modificări obiective. În stadiile avansate pot surveni semne de encefalopatie și neuropatie uremică de tip polinevritic, care însă nu prezintă particularități față de alte nefropatii ajunse în stadiul de insuficiență renală cronică terminală.

Sindromul urinar. În cursul NEB, examenul urinii nu arată modificări semnificative; *p*H-ul urinar este de obicei acid (5,8—6). De regulă, nici în faza manifestă proteinuria nu este de intensitate crescută și nu depășește 1—2 g/24 h. Nu s-a evidențiat în nici un caz o proteinurie

Scanned with OKEN Scanner

masivă sau dezvoltarea unui sindrom nefrotic. Studiile calitative prin electroforeză și imunoelectroforeză a proteinelor urinare au arătat, în majoritatea cazurilor, o proteinurie selectivă, de tip tubular și, mai rar, de tip mixt glomerulotubular, cu mai multe componente alfa-2, beta și gamma. Eliminarea urinară crescută de beta-2-microglobulină reprezintă un indice precoce al alterării tubulare renale din nefropatia endemică. În timp ce, în stadiul incipient, în majoritatea cazurilor nu apar anomalii ale sedimentului urinar, în faza manifestă poate exista hematurie, de obicei microscopică, sub 10 000 hematii/minut, la mai puțin de 30% din cazuri. Hematuria apare cu o frecvență mai mare în cazurile de tumori asociate ale căilor urinare (papiloame, carcinoame papilare sau bazinetale). Toate acestea au fost observate mai ales la bolnavii din zonele endemice din Bulgaria unde, la autopsie, au fost găsite, în 35% din cazuri, fiind mai puțin frecvente în Iugoslavia și mai rare la noi. Leucocituria este de asemenea frecventă (30%), dar de intensitate moderată și nu se asociază cu prezența de cilindri leucocitari. În urină se constată o creștere a hidroxiprolinei. Urocultura arată, în general, un procent redus de cazuri cu bacteriurie semnificativă (11—32%). Majoritatea germenilor evidențiați aparțin enterobacteriaceelor.

Explorarea funcțională renală. În stadiul manifest al NEB se constată o alterare progresivă a funcției renale care se traduce prin deficit funcțional global, toate probele funcționale renale fiind modificate. Capacitatea de concentrație scade net, ajungîndu-se pînă la izostenurie. Deseori rinichii nu reușesc să concentreze urina nici pînă la densitatea plasmei sanguine și apare așa-numita „subizostenurie". Precocitatea alterării capacității de concentrație a fost evidențiată de numeroase cercetări, fiind prezentă și în stadiul în care filtrația glomerulară este încă relativ păstrată. S-a relatat însă și posibilitatea existenței unui deficit precoce al filtrației glomerulare. În stadiul manifest, filtrația glomerulară este prăbușită, ajungînd la valori de sub 40 ml/min, la majoritatea bolnavilor, iar fluxul plasmatic renal este de asemenea scăzut la valori sub 300 ml/min. În toate cazurile se constată și scăderea marcată a eliminării PSP-ului, care în medie este de 4—5%, în 15 minute.

Modificările biologice în NEB prezintă un caracter nespecific. Se constată semne de anemie accentuată și multiple modificări umorale proprii insuficienței renale cronice. *Anemia* este o caracteristică importantă a bolii. Are caracter normocrom și, mai rar, hipo- sau hipercrom. Gradul anemiei pare să fie paralel cu intensitatea retenției azotate. Numărul eritrocitelor variază între 1,5 și 3,5 mil./mm^3, iar concentrația hemoglobinei între 3 și 11%. Rezistența globulară este în limite normale. Rareori au fost evidențiate elemente tinere în periferie. Mecanismul apariției anemiei pare să fie legat, în special, de insuficiența măduvei hematopoietice, așa cum reiese și din investigații cu izotopi radioactivi

Scanned with OKEN Scanner

Medulograma arată, în general, o măduvă mai săracă, ce are elemente celulare reduse și diminuarea eritropoiezei. Leucocitele sînt, de obicei, în limite normale, iar trombocitele nu sînt modificate. Uneori se găsește eozinofilie. *VSH-ul* este doar moderat accelerat, deseori încă din stadiul incipient, crescînd rareori la valori mai mari în stadiul avansat. *Protidemia* nu prezintă modificări caracteristice. Rareori se constată o hipoprotidemie. Albumina este deseori scăzută. Uneori alfa-1 și beta-2 -gamaglobulinele pot fi moderat crescute. Nu se constată mdificări importante ale concentrației complementului seric sau ale componentelor sale. Substanțele azotate cresc progresiv în cursul evoluției bolii. În mod caracteristic, retenția azotată este bine tolerată o lungă perioadă de timp. Anomaliile echilibrului hidroelectrolitic și acidobazic, în stadiul de insuficiență renală avansată, sînt similare altor forme etiologice de insuficiență renală cronică. *Modificări radiologice.* Pe măsură ce boala progresează se constată radiologic o reducere importantă a dimensiunilor rinichiului. În stadiul de insuficiență renală, micșorarea umbrelor renale este practic constantă, atrofia renală reprezentînd un semn destul de caracteristic pentru NEB, în care s-a considerat că se întîlnesc rinichii cei mai mici din bolile renale bilaterale. Arteriografia renală evidențiază, în majoritatea cazurilor, o modificare relativ tipică pentru NEB: diminuarea calibrului arterelor renale care poate ajunge la 50% din normal. Se constată, în plus și o micșorare paralelă a calibrului arterelor interlobulare, cu reducerea circulației periferice și îngustarea corticalei renale. S-a arătat, de asemenea, că și vasele intrarenale mici au un calibru mai redus, chiar în stadiile precoce ale NEB. *Urografia* i.v. pune în evidență micșorarea parenchimului renal, care nu este asociată cu modificări pielocaliceale decît într-un număr redus de cazuri, ceea ce reprezintă un argument în diagnosticul diferențial dintre NEB și pielonefrita cronică.

c) *Stadiul avansat (terminal)*

În acest stadiu tabloul clinico-biologic este cel obișnuit al insuficienței renale cronice în stadiul uremic. Starea generală este profund alterată. Bolnavii prezintă o stare de oboseală progresivă, cu epuizare fizică și psihică și pierderea capacității de muncă. Majoritatea pacienților scad mult în greutate, cu diminuarea părților moi, tablou mascat în parte, uneori, de retenția de apă, în timp ce alteori slăbirea este accentuată de exsicoză. Faciesul este deseori tumefiat, contrastînd cu slăbirea generală. Bolnavii prezintă o paloare marcată, deseori gălbuie sau cu o nuanță cenușiu-murdară și pot avea prurit intens. Tulburările descrise în stadiul precedent prezintă o agravare marcată. Apar manifestări clinice severe și complicații multiple din partea principalelor aparate și sisteme: *digestive*: anorexie, grețuri, vărsături, foetor uremic, stomatită, faringită, gastrită (deseori hemoragică), enterocolită cu diaree severă; *respiratorii*: dispnee, chiar în repaus, mai rar respirație acidotică tip Kussmaul și uneori semne de plămîn uremic sau edem pulmonar

Scanned with OKEN Scanner

tipic; *cardiace*: hipertensiune arterială mai frecventă decît în stad inițial (volum — sau renin— dependentă), insuficiență cardiacă, aritmii, uneori pericardită uremică; *sanguine*: anemie severă, leucocitoză, frecventă chiar în lipsa unor infecții supraadăugate, deseori sindrom hemoragic cu purpură; *nervoase*: insomnie, agitație psihomotoare sau apatie, obnubilare, torpoare, contracții musculare fibrilare, tremor, exagerarea reflexelor, encefalopatie și neuropatie uremică, tulburări de sensibilitate și, mai rar, tulburării motoare; *osteoarticulare*: osteodistrofie uremică. *Morfopatologie.* Modificările structurale din nefropatia endemică balcanică sînt nespecifice pentru a defini acest tip de nefropatie și nu aduc suficiente date pentru elucidarea alterărilor structurale celor mai precoce și asupra componentelor parenchimului renal inițial afectate. De aici și diferitele denumiri care au fost atribuite bolii: nefrită interstițială cronică neobstructivă, nefrită cronică tubulointerstițială, pielonefrită cronică cu evoluție lentă, glomerulonefrită cronică focală primară. S-a emis ipoteza că tubii distali sau colectori sînt sediul celor mai precoce modificări. Pe de altă parte, modificările glomerulare și interstițiale, prin natura și intensitatea lor, sugerează pe cele din stadiul avansat al nefropatiilor glomerulare cronice sau pe cele din nefrita interstițială și pielonefrita cronică. *Macroscopic* rinichii sînt micșorați de volum, între 20 și 40 g greutate fiecare. Lungimea este aproximativ de 4,5—6,4 cm, lățimea de 3—3,5 cm, iar grosimea de 1,5—3 cm. Reducerea în greutate și în diametre nu este chiar perfect egală între cei doi rinichi. Aspectul exterior al rinichiului se prezintă sub trei forme principale: suprafață netedă, boselată și respectiv fin-granulară. Țesutul gras perirenal are o consistență crescută, cu septuri adiționale, dînd impresia mai multor straturi suprapuse și legate între ele prin bride conjunctive. Detașarea țesutului adipos de capsulă se face cu dificultate. Capsula fibroasă este îngroșată. După decapsulare, suprafața rinichiului apare de culoare cenușiu-albicioasă. Rinichiul atrofic neted este cel mai frecvent întîlnit și cel mai caracteristic pentru această boală. Suprafața rinichiului este netedă, iar după decapsulare apare o colorație cenușiu-albicioasă sau cenușiu-rozată a parenchimului renal, cu zone de culoare mai închisă. Lobulația este discret accentuată. Rinichiul este moale, flasc, cu elasticitatea păstrată, iar concavitatea hilului renal este accentuată. Rinichiul atrofic boselat prezintă o suprafață boselată care amintește lobulația fetală. Se observă depresiuni mai mult sau mai puțin adînci, separate de zone mai reliefate de parenchim. Coloratia este cenușie albicioasă. Rinichiul atrofic granular este mai rar întîlnit și predomină la sexul masculin. Decapsularea se face cu dificultate, iar suprafața apare fin granulată, de culoare albicioasă roșietică. Aspectul macroscopic amintește pe cel al rinichiului din nefroangioscleroză. Indiferent de tipul neted sau boselat, rinichiul prezintă pe suprafața de secțiune o atrofie severă a corticalei, care are o grosime între

Scanned with OKEN Scanner

1 și 6 mm. Contrastul dintre corticală și medulară este șters. Piramidele sînt micșorate, avînd vîrful rotunjit. Unele piramide sînt de dimensiuni abia vizibile cu ochiul liber. Numeric, piramidele nu sînt scăzute, dar sînt mult reduse ca volum (spre deosebire de rinichiul hipogenetic). Coloanele Bertin sînt micșorate, transformate în mici zone incluse între piramide și calice. În grosimea corticalei apar chisturi de retenție, cu un conținut urinar sau serosanguinolent. Pelvisul are un volum micșorat cu îngustarea calicelor, dar fără anomalii în distribuția și numărul lor. Mucoasa bazinetală este, în majoritatea cazurilor, netedă, rareori edematiată și hiperemiată. Grăsimea bazinetală este, în general, crescută cantitativ, de consistență normală. Pediculul vascular renal prezintă o dispoziție anatomică normală, dar cu o reducere a calibrului arterei renale. Căile excretoare (uretere, vezică) atrag atenția prin reacțiile inflamatorii exsudative ale mucoasei uroteliale și prin prezența de tumori benigne sau maligne, într-un procent care variază între 9 și 35%.

Microscopic, modificările structurale interesează în grade variate toate componentele parenchimului renal. Grăsimea perirenală este aderentă de capsula fibroasă, cu septuri fibroase în grosimea țesutului adipos. În grosimea septurilor se găsesc numeroase capilare și arteriole dilatate, dînd un aspect pseudoangiomatos. Capsula adipoasă și fibroasă este străbătută de o bogată rețea microvasculară, care realizează numeroase circuite colaterale și anastomotice cu vasele interlobulare din stratul cortical (fig. 80). Capsula renală este

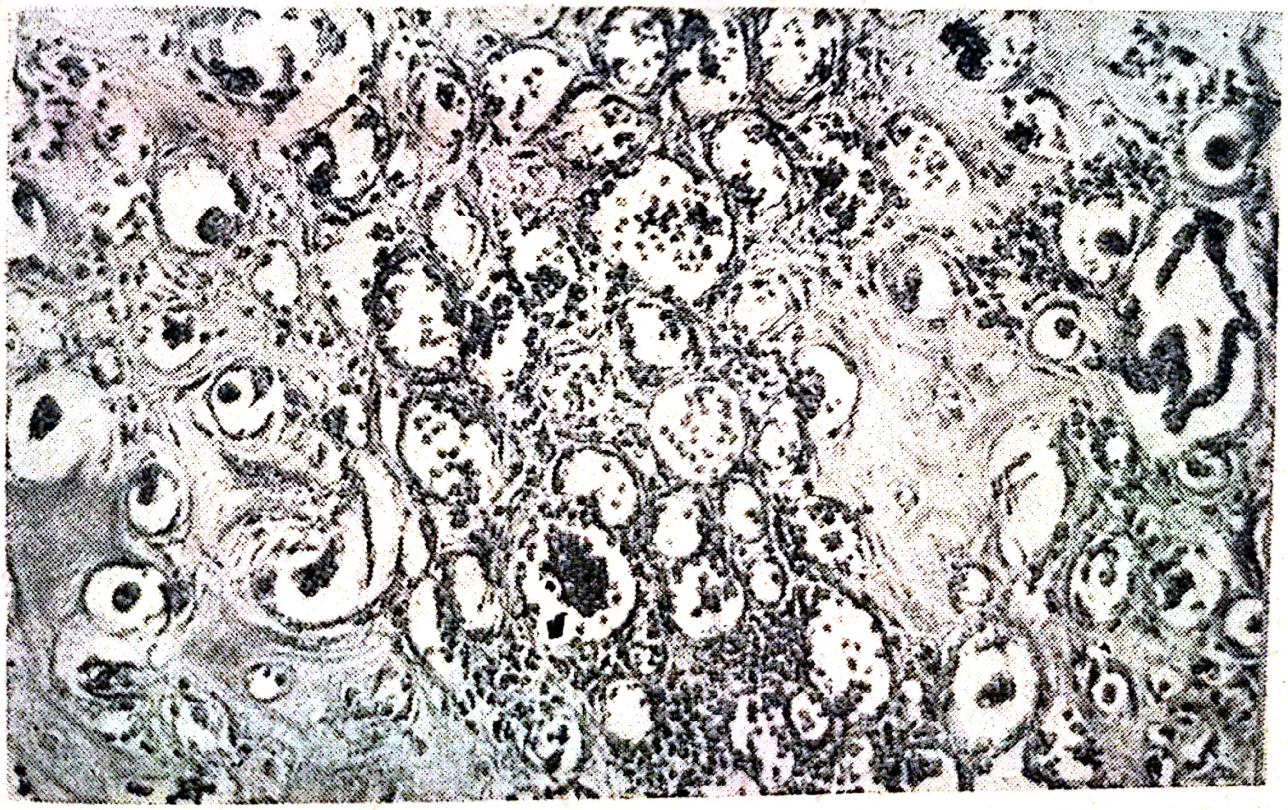


Fig. 80 — Bogată rețea microvasculară interanastomotică în stratul cortical extern

Scanned with OKEN Scanner

îngroșată, mai accentuat în varietatea boselată, fiind constituită din benzi groase de țesut fibrocolagen, cu un aranjament lamelar dispus paralel cu suprafața corticalei (scleroză stratificată) (fig. 81). În rinichiul atrofic fin granular, din grosimea capsulei se formează expansiuni fibroconjunctive în grosimea stratului cortical superficial. Cortexul renal prezintă o atrofie marcată, incluzînd un mare număr de glomeruli hialinizați cu realizarea unor zone intense de parenchim mut funcțional.

Sistemul tubular. Diferitele segmente ale tubilor prezintă o marcată dezorganizare structurală, determinată de modificările glomerulointerstițiale. Leziunile sînt caracterizate prin atrofii severe, alternînd cu zone de regenerare ale epiteliului tubular și îngroșări marcate ale membranelor bazale tubulare. Dilatații pseudochistice ale tubilor se întîlnesc în mod frecvent în zonele de scleroză interstițială mai discretă. Detritusuri amorfe, descuamări epiteliale, cilindri hialini și cristale de oxalat de calciu se găsesc constant în zonele cu glomeruli hialinizați. Segmentul Henle conține, în majoritatea cazurilor, cilindri hialini, dînd un aspect pseudotiroidian, asemănător cu cel din pielonefrita cronică. Epiteliul prezintă alteori descuamări, aplatizări, regenerări regulate sau neregulate. Tubii colectori sînt sediul unor leziuni degenerativ-necrotice intense, pe alocuri fiind conturați doar de membrana bazală tubulară. Spre vîrful piramidelor, scleroza interstițială comprimă tubii colectori prin manșoane fibroase peritubulare, alterînd cu segmente dilatate pseudochistic, avînd un epiteliu turtit endoteliform. Impregnarea argentică

Fig. 81 — Capsulă îngroșată cu aspect lamelar de scleroză stratificată

Scanned with OKEN Scanner

și coloraţia PAS indică o îngroşare accentuată a membranei bazale. În epiteliul tubilor se evidenţiază incluzii lipidice în porţiunea bazală. În lumenul tubilor se găsesc microliţi de oxalat de calciu, cu formă sferică sau ovalară, incluşi într-un material necrotic. La nivelul papilelor renale, se remarcă o scleroză accentuată, cu îngustarea şi dezorganizarea acestora. În unele cazuri, papilele sînt sediul unei inflamaţii cronice sclerogene (papilită cronică sclerogenă). Bazinetul poate avea un aspect normal, iar în unele cazuri este sediul unor reacţii inflamatorii sau a unor papiloame benigne sau maligne.

Ţesutul vasculo-interstiţial. Interstiţiul este sediul unei scleroze difuze, mai accentuate în stratul cortical superficial. Ţesutul de fibroză înglobează tubi contorţi şi glomeruli. În cortexul profund, procesul de fibroză este mai puţin accentuat, avînd un caracter multifocal şi constituind inele fibroase dispuse în jurul nefronilor restanţi. La nivelul glomerulilor apar aspecte de densificare lamelară concentrică în jurul capsulei, fără extindere în spaţiul de filtrare. Interstiţiul este populat cu infiltrate limfocitare de intensitate variabilă, cu un caracter difuz sau micronodular, situate în grosimea corticalei şi medularei. În formele netedă şi boselată, infiltratul limfocitar este discret, cu o localizare mai ales în stratul cortical profund şi la nivelul joncţiunii corticomedulare. În rinichiul granular, infiltratul este bine reprezentat, avînd un caracter difuz şi fiind prezent în toată grosimea parenchimului renal.

Glomerulii din stratul superficial extern prezintă o hialinizare extremă, fiind transformaţi în globi hialini, care se colorează PAS-pozitiv şi în grosimea cărora se mai recunoasc doar resturi de nuclei. Globii hialini glomerulari au o dispoziţie liniară subcapsulară sau triunghiulară, cu vîrful în grosimea stratului cortical profund şi dau impresia de fuzionare datorită atrofiei şi sclerozei interstiţiale. Printre glomerulii hialinizaţi mai persistă unii glomeruli normali, hiertrofiaţi (fig. 82A), sau prezentînd leziuni variate, alterările fiind caracterizate prin proliferarea celulelor mezangiale, îngroşarea mezangiului, îngroşarea membranelor bazale capilare şi hipercelularitate centrolobulară cu accentuarea desenului lobular. Unii glomeruli prezintă retracţie şi colaps al ghemului capilar cu lărgirea marcată a spaţiului de filtrare (glomerulită retractilă). Spaţiul de filtrare conţine un material omogen, eozinofil, PAS-pozitiv. Foiţa parietală a capsulei glomerulare este îngroşată, fiind înconjurată de benzi groase de ţesut fibros, cu o dispoziţie lamelară.

În *imunofluorescenţă* s-au evidenţiat depozite granulare de IgG şi IgA, de-a lungul membranelor bazale capilare (fig. 82 B). Polimorfismul leziunilor glomerulare sugerează afectarea focală şi segmentară a glomerulilor, posibil în pusee, prin acţiunea unor factori etiologici necunoscuţi, cu o patogenitate scăzută. Hiperteofia focală tubuloglomerulară indică un proces de adaptare şi compensare funcţională progresivă similar cu cel din ciroza hepatică.

Scanned with OKEN Scanner

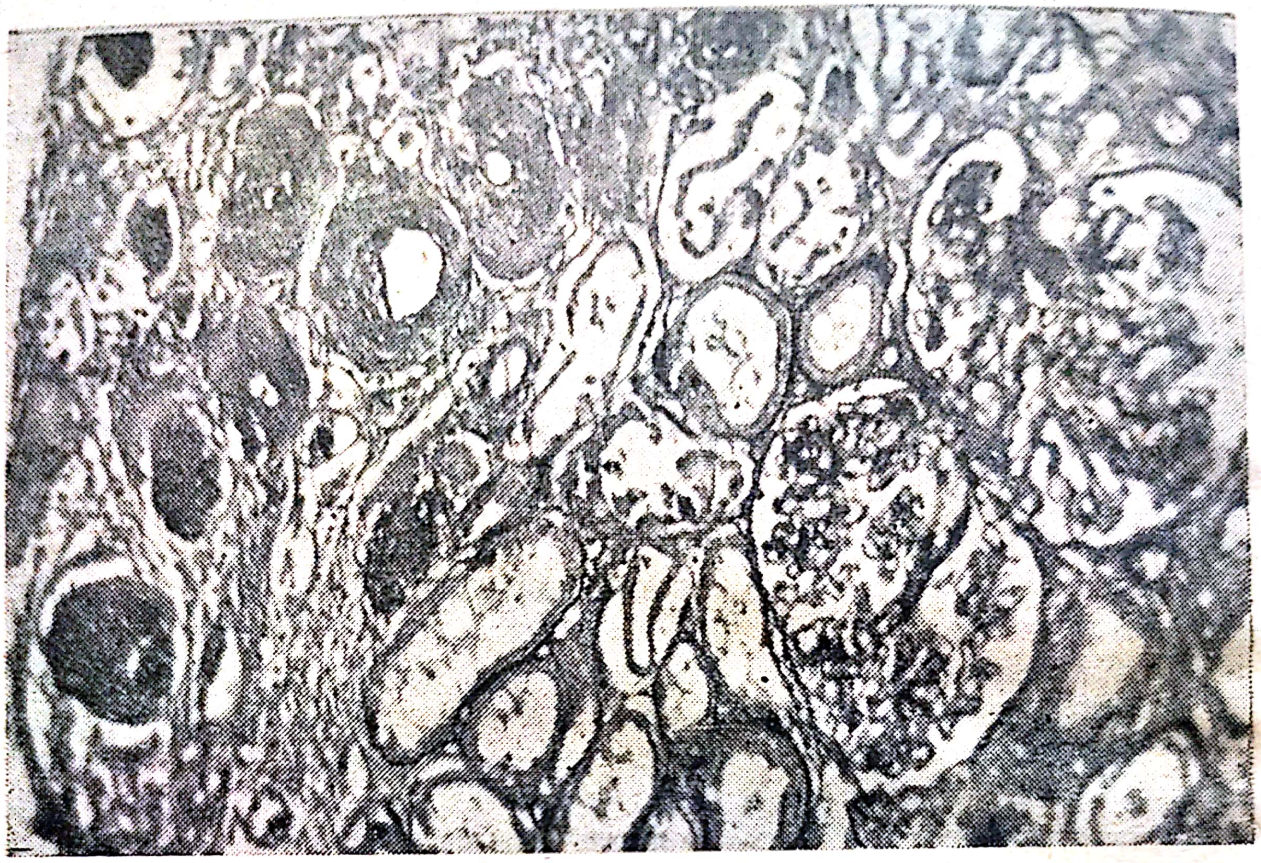


Fig. 82 A — Scleroze glomerulare globale alături de glomeruli hipertrofiați compensator din stratul cortical profund

Fig. 82 B — Depozite glomerulare de IgG de-a lungul capilarelor glomerulare (imunofluorescență)

Scanned with OKEN Scanner

Vasele intrarenale prezintă modificări de diferite intensități și au lumenul mai mult sau mai puțin permeabil. În majoritatea cazurilor, arterele interlobulare au un aspect spiralat, datorat fibrozei interstițiale retractile perivasculare și atrofiei parenchimului renal. Intima arterelor prezintă îngroșări hialine cu reducerea parțială a lumenului. Membrana eleastică internă este îngroșată cu traect neregulat. Artera renală arată diferențe evidente de calibru față de normal. Astfel diametrul extern al arterei este de 4—4,5 mm, față de 7,5 mm cît este normal, iar diametrul interior este de 3—3,5 mm, față de 6—6,4 mm cît este normal. Se remarcă disocieri ale tunicii musculare prin fibre conjunctive, cu îngroșarea și fragmentarea membranei elastice interne.

Modificările ultrastructurale au fost descrise pe materialul de biopunctură renală, recoltat de la bolnavii cu nefropatie endemică balcanică într-un stadiu mai puțin avansat, în care atrofia parenchimului renal este mai puțin severă. La nivelul *glomerulilor*, celulele endoteliale sînt tumefiate, unele cu nuclei activi, altele cu nuclei degenerați. Lumenul capilarelor este în parte sau în totalitate obliterat. Membrana bazală capilară este îngroșată, neregulată, cu dispariția aspectului trilamelar, prezentînd pe versantul extern dinspre mezangiu îngroșări marcate de aspect protuberanțial (fig. 83). Celulele podocitare includ frecvente picături lipidice intracitoplasmatice cu tumefierea și liza cristelor mitocondriale. În unele cazuri se remarcă granule de secreție delimitate de un reticol endoplasmatic (fig. 84). Procesele podocitare sînt sediul unor fuziuni parcelare sau extinse. În unele cazuri se găsesc condensări citoplasmatice osmiofile cu un pronunțat aspect fibrilar.

La nivelul *tubilor*, un aspect caracteristic îl constituie prezența de corpi electronodensi în citoplasma unor nefrocite (fig. 85). Deși natura acestor corpi este necunoscută, ei par să reprezinte un produs de sinteză al lipidelor nesaturate de la nivelul mitocondriilor care, prin acumulare excesivă și progresivă, determină degenerarea acestora și transformarea lor în corpi electronodensi structurați. Alte modificări necaracteristice includ dilatarea labirintului bazal al nefrocitelor, tumefierea și degenerescența granulară a unor mitocodrii, cu granule de calciu în matricea mitocondrială. În unele cazuri, au fost puse în evidență în citoplasma nefrocitelor particole de tip *virus-like*, electronodense, de aproximativ 70 mμ diametru, situate între organitele citoplasmatice (fig. 86 A, B). Membrana bazală tubulară este mult îngroșată, cu aspect neregulat, ondulat. Datorită retracției membranei bazale se produce detașarea nefrocitelor cu formarea unor spații largi subepiteiale. Deformările membranei bazale tubulare sînt urmarea fibrozei nterstițiale retractile.

Interstițiul este sediul unor marcate neogeneze de colagen. Fibrele de colagen sînt dispuse neregulat în fascicule sau buchete, disociate de edem. Populația celulară este constituită din fibrociți și infiltrate limfocitare și mastocitare (fig. 87).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 83 — Îngroșări marcate neregulate protuberanțiale ale membranei bazale glomerulare; fuziunea proceselor podocitare. M.E. × 30 000

Scanned with OKEN Scanner

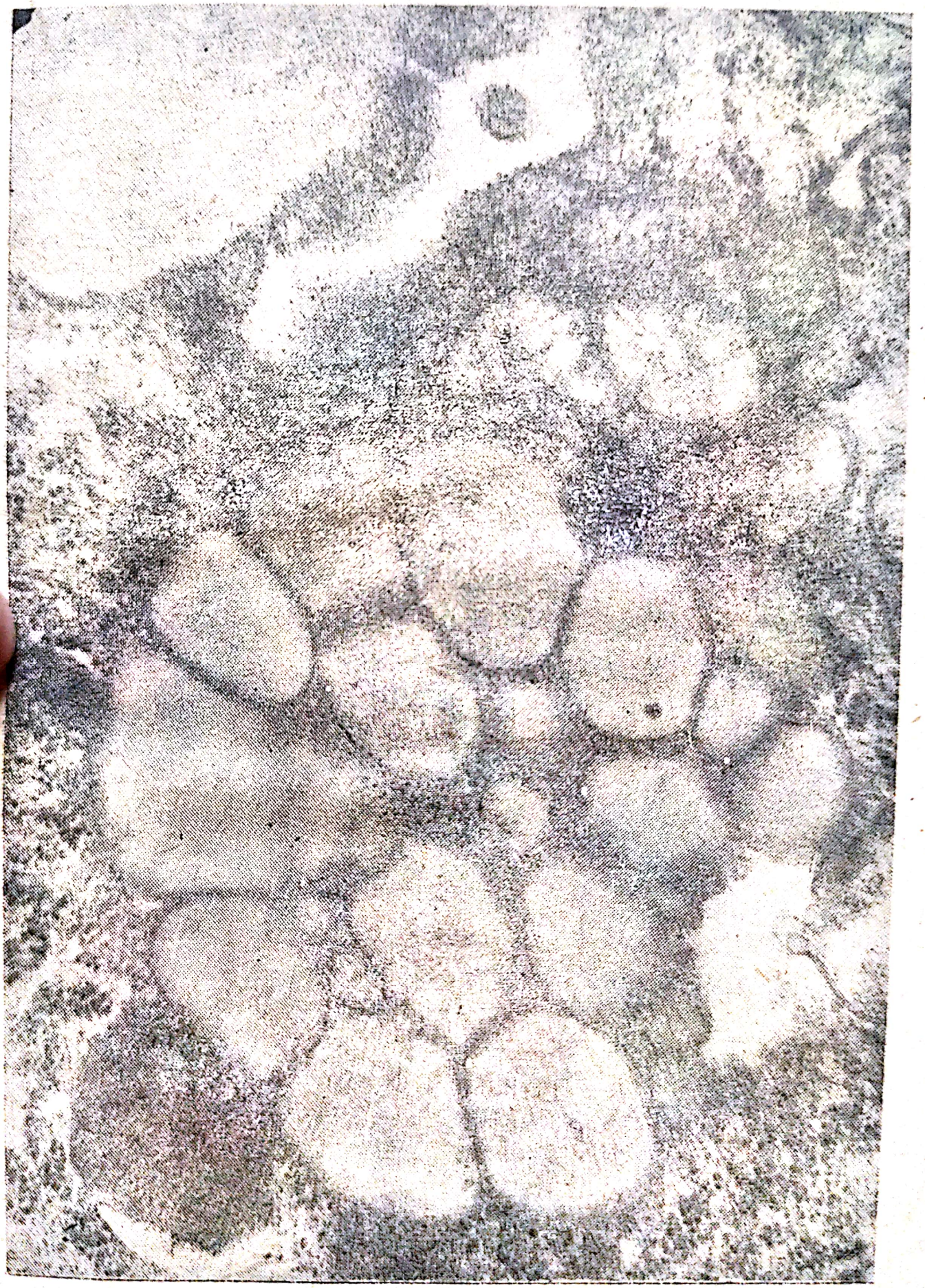


Fig. 84 — Podocit cu granule de secreție delimitate de reticolul endoplasmic. M.E. × 60 000

Scanned with OKEN Scanner

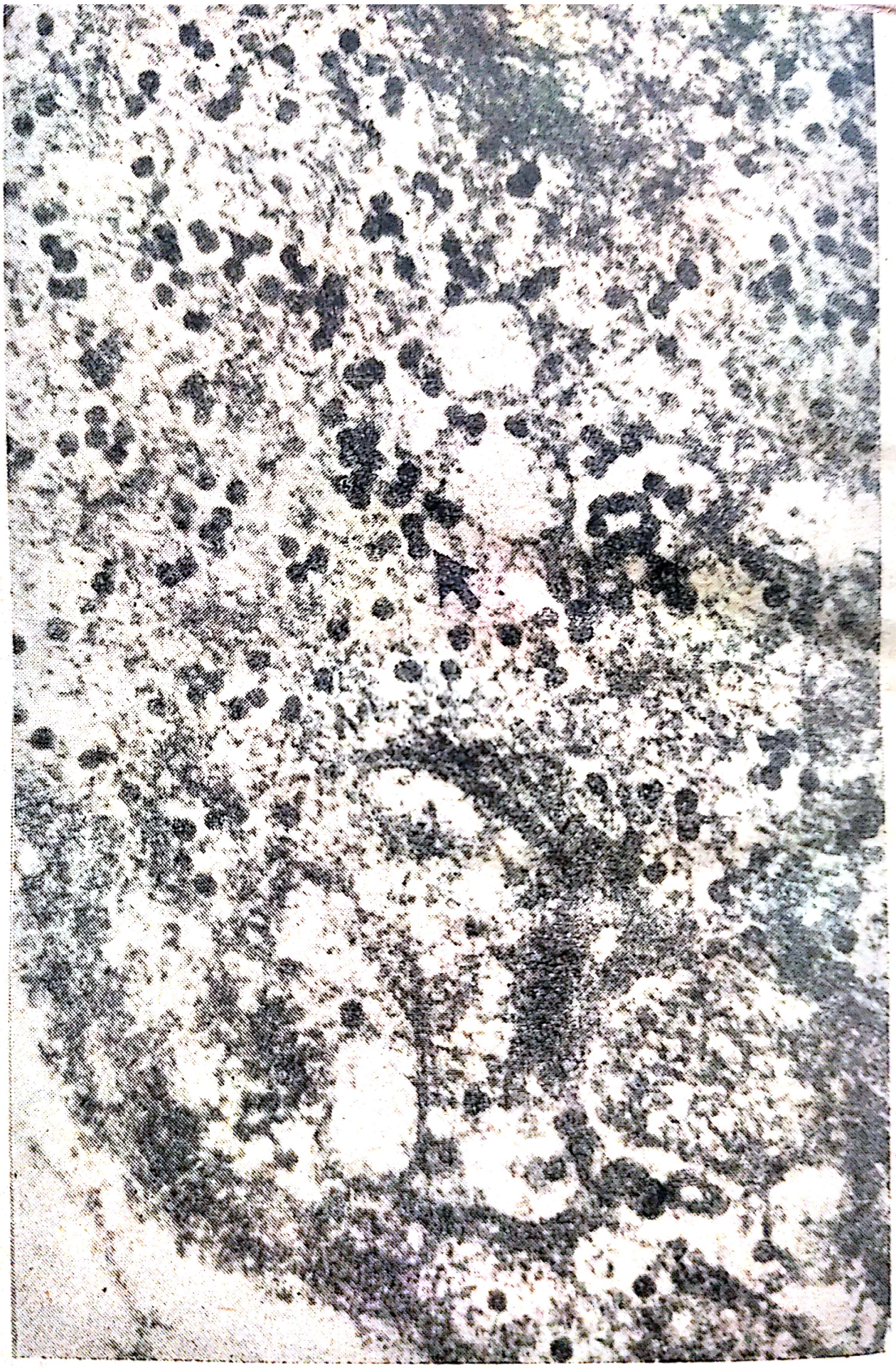


Fig. 86 A — Particule electrono-dense răspîndite în citoplasma nefrocitelor tubilor contorți proximali („virus-like"). M.E. × 62 000

Scanned with OKEN Scanner

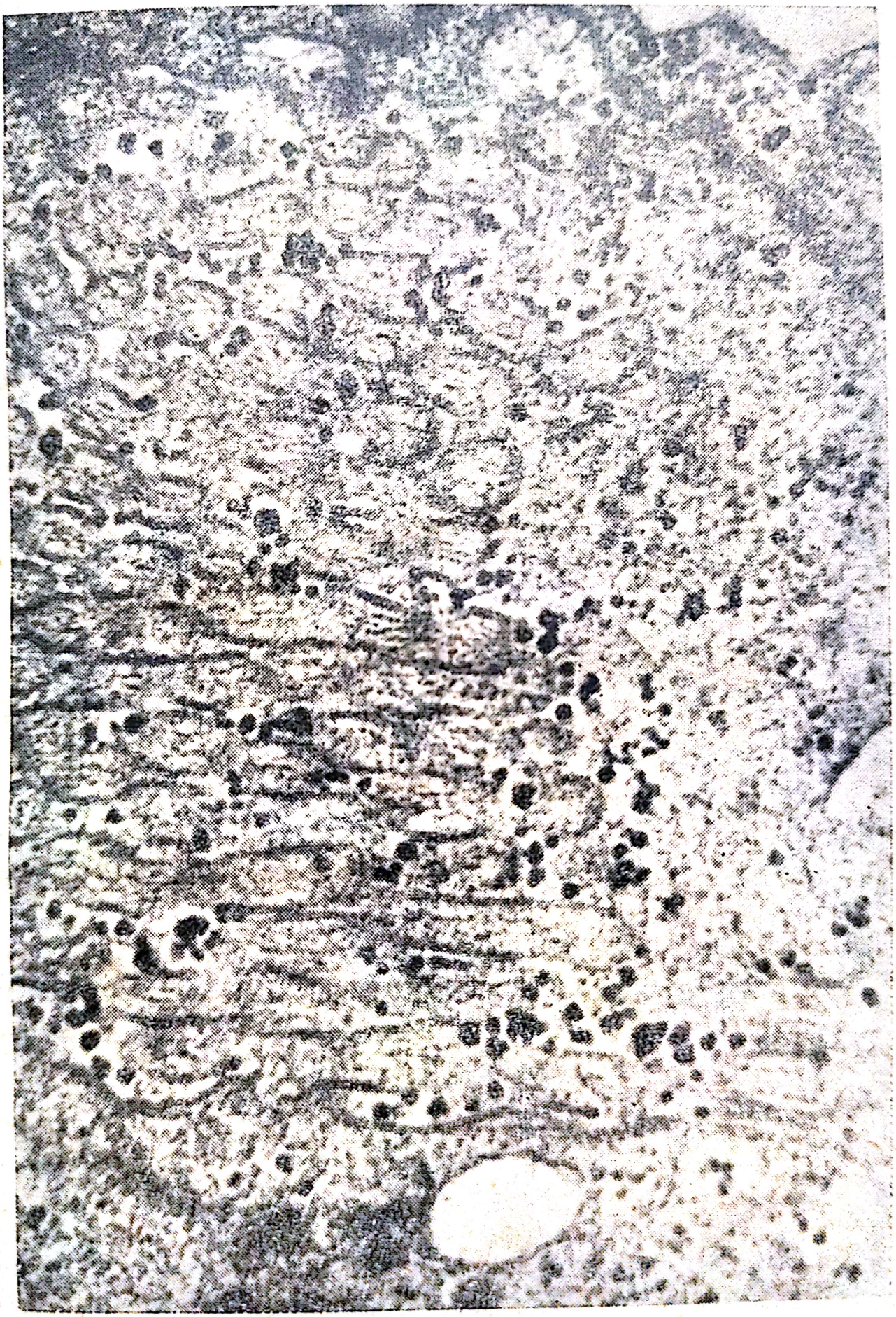


Fig. 86 B — Particule electrondense răspîndite în citoplasma nefrocitelor și printre microvili ai marginii în perie („virus-like"). M.E. × 60 000

Scanned with OKEN Scanner

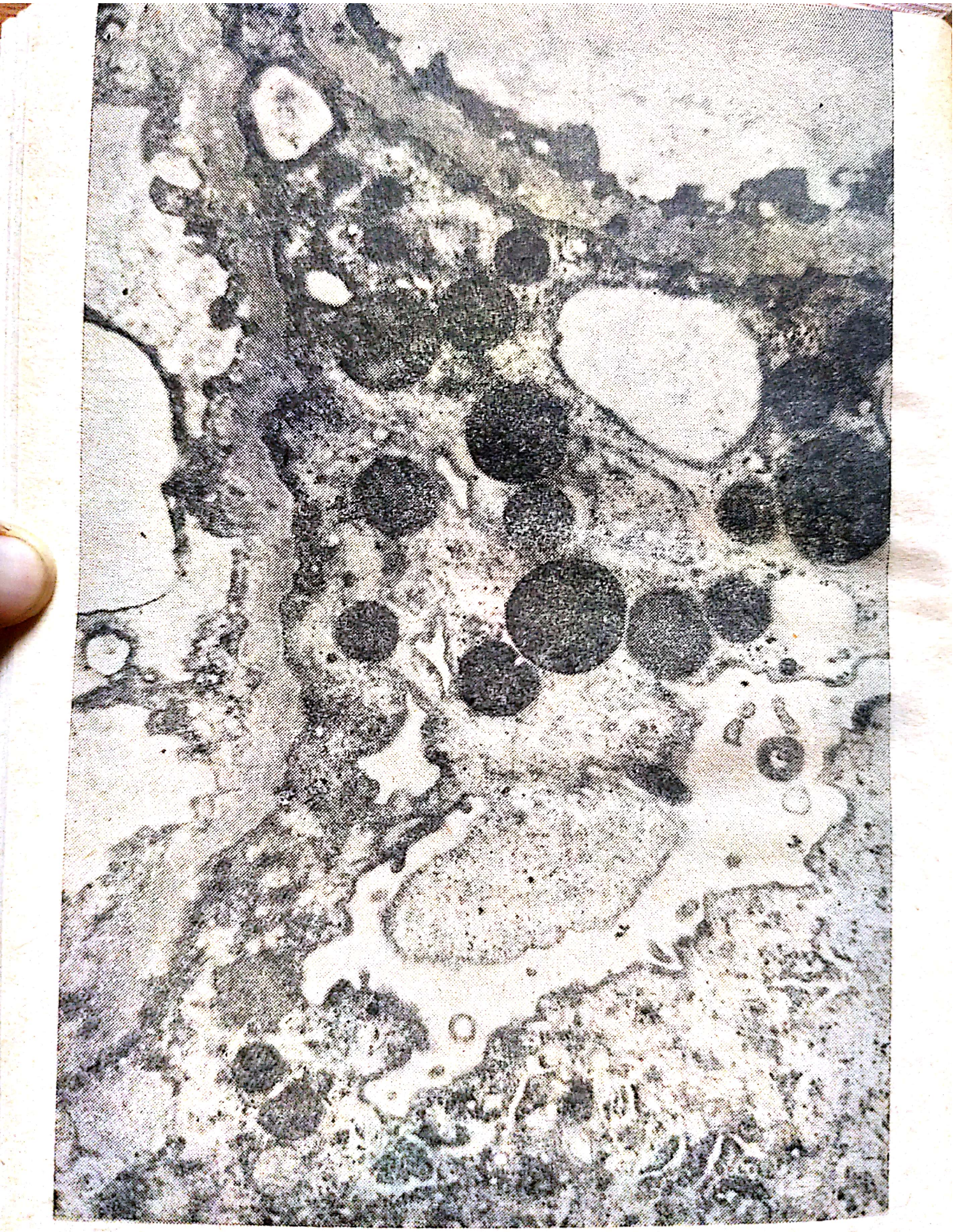


Fig. 85 — Incluziuni de corpi electronodenși (hialini) în citoplasma nefrocitelor. M.E. × 22 000

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 87 — Fibroză interstițială dispusă în fascicule sau buchete neregulate. M.E. × 10 000

Scanned with OKEN Scanner

Evoluția și prognosticul. Durata generală a evoluției NEB este greu de precizat, deoarece în majoritatea cazurilor nu se cunoaște data debutului real al bolii. Din momentul descoperirii afecțiunii, evoluția este în general lent progresivă (în medie timp de 5—6 ani), în timp ce, după instalarea stadiului de insuficiență renală, evoluția este variabilă. Astfel se apreciază că, după instalarea insuficienței renale, durata de supraviețuire este în medie de 2—3 ani, cu rare excepții pînă la 6—7 ani. Odată instalat stadiul uremic, 65% din bolnavi decedează în decurs de 1 an. Exitusul se produce inexorabil în comă uremică sau prin diverse complicații grave caracteristice acestui stadiu.

Diagnosticul pozitiv poate fi stabilit numai prin corelarea datelor epidemiologice, tabloului clinico-biologic și morfopatologic. Biopsia renală este însă în practică dificil de realizat, datorită atrofiei și sclerozei renale marcate. Criteriile pe care se sprijină diagnosticul pozitiv sînt reprezentate de: relația strînsă cu anumite zone geografice recunoscute ca focare endemice; caracterul familial și apariția la vîrstă medie, în special la femei; evoluția clinico-biologică de tipul unei nefropatii cronice aparent primitive, cu debut insidios, tablou clinic sărac în simptome, lipsa edemelor, a sindromului nefrotic și a hipertensiunii arteriale, precum și evoluția spre insuficiență renală cronică terminală; în stadiul inițial, diagnosticul se poate sprijini pe prezența unei proteinurii asimptomatice de tip tubular și eventual a unor anomalii enzimatice (creșterea lizozimului, beta-2-microglobulinei și guanazei în urină), precum și a unor anomalii cromozomiale: morfopatologic este caracteristică afectarea bilaterală și micșorarea marcată și simetrică a rinichilor, fără anomalii pielocaliceale. *Diagnosticul diferențial* trebuie făcut în primul rînd cu *nefropatiile glomerulare cronice primitive,* de care NEB se deosebește prin proteinurie redusă, cu caracter predominant tubular sau mixt, hematurie absentă sau de slabă intensitate, absența edemelor, lipsa sindromului nefrotic în tot cursul evoluției și raritatea hipertensiunii arteriale sau apariția sa numai în stadiul avansat de insuficiență renală. O particularitate care diferențiază NEB de nefropatiile glomerulare cronice este predominanța deficitului funcțional tubular, care poate fi evidențiat înaintea scăderii filtrației glomerulare. Diagnosticul diferențial este mai dificil de realizat cu *nefropatiile interstițiale cronice,* care sînt de asemenea caracterizate prin proteinurie redusă, leucociturie moderată sau absentă și predominanța deficitului funcției de concentrație. Dintre nefropatiile interstițiale, cea mai frecventă în practică este *pielonefrita cronică.* În general, aceasta poate fi mai ușor diferențiată de NEB. În pielonefrita cronică, afectarea renală este, de obicei, inegală, ceea ce poate fi pus în evidență prin examenul radiologic, în timp ce în NEB afectarea este bilaterală. În NEB lipsesc modificările pielocaliceale, iar semnele de infecție urinară sînt inconstante. Din punct de vedere morfologic, există în ambele cazuri o scleroză interstițială, dar aceasta este difuză și acelulară în NEB, în timp ce în pielonefrita cronică leziunile

Scanned with OKEN Scanner

sînt inegal repartizate, în focare. *Etiologia* nefropatiei endemice balcanice nu este precizată. Numeroase cercetări nu au putut aduce argumente convingătoare. Principalele *ipoteze etiologice* sînt: Ipoteza *infecțioasă*. Au fost incriminate diverse *bacterii* (streptococ, enterobacteriacee, leptospire etc.); ipoteza nu este însă susținută de datele clinice, bacteriologice și serologice. Natura *virotică* a fost pusă în discuție, mai ales în legătură cu eventualitatea unor infecții virale de tip persistent, ceea ce ar explica în parte caracterul familial al bolii, răspîndirea pe zone geografice limitate și prezența de particule *virus-like* în microscopie electronică. Ipoteza *toxică*. Posibilitatea unei intoxicații lente prin agenți toxici (plumb, siliciu, crom, cadmiu, uraniu etc.), prezenți în sol, apă și/sau alimente a fost luată în considerare de numeroși autori, efectuîndu-se investigații asupra conținutului în microelemente atît de mediul înconjurător, cît și în țesutul renal al bolnavilor cu NEB, fără să se aducă însă argumente convingătoare în acest sens. Ipoteza rolului *radiațiilor ionizante* și a *microelementelor radioactive* a fost susținută pe baza asemănării dintre leziunile renale ale NEB și cele ale nefritei cronice de iradiere. Determinările efectuate în zonele endemice nu au evidențiat însă o concentrație crescută de material radioactiv în atmosferă, aer, sol, apă sau vegetație. Pe de altă parte, boala nu apare în zonele de exploatare a minereurilor radioactive, iar clinic hipertensiunea arterială este de regulă absentă. Ipoteza *genetică*. Apariția frecventă a NEB în anumite familii și în zone geografice de întindere limitată a sugerat ipoteza existenței unui factor genetic. Evidențierea unor anomalii cromozomiale la un procent crescut din bolnavii cu NEB, ca și la persoane sănătoase din zone endemice, sugerează posibilitatea intervenției unor factori mutageni posibili, care nu au fost încă suficient evaluați (radiații ionizante, substanțe toxice, infecții cronice latente, factori eredofamiliali). Tratamentul etiologic nu poate fi aplicat, nefiind precizată cauza principală a bolii. Au fost recomandate o serie de măsuri preventive de protecție, vizînd în special creșterea standardului sanitar general al populației din zona endemică și controlul surselor de apă potabilă, în speranța diminuării sau suprimării rolului unor agenți nocivi ipotetici legați de mediul ambiant. În stadiul manifest și avansat, tratamentul rămîne doar simptomatic, adresîndu-se anemiei și insuficienței renale, prin aplicarea tratamentului conservator. În stadiul terminal se poate aplica dializa cronică programată și/sau transplantarea renală. Aplicarea acestor metode de supleere a funcției renale oferă rezultate satisfăcătoare, comparabile cu cele obținute în insuficiența renală de alte etiologii. Într-o perioadă de doi ani de la transplantare, nu s-au observat semne de recidivă ale nefropatiei, chiar la pacienți care au revenit în zona endemică.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie selectivă

Cap. 1.

1. Bohman, S. O., *The ultrastructure of the renal interstitium*, in: „Tubulo-interstitial nephropathies", Cotran, R. S. (ed.) Churchill Livingstone, New York, 1, 1983.
2. Georgescu, L., *Diagnosticul bolilor renale prin puncție-biopsie*, Ed. Medicală, București 176, 210, 1978.
3. Tisher, C.C., *Anatomy of the kidney*, in: „The Kidney". Brenner, B.M., Rector, F. C. Jr. (eds.) W. B. Saunders Company, Philadelphia, vol I, 3. 1981.
4. Zamboni, L., *Anatomy and embriology of the kidney ureter bladder and urethra*, in: „Textbook of Nephrology", Massry, S. G., Glassock, R. J. (eds.) Williams & Wilkins, Baltimore, vol. I, 1, 3, 1984.
5. Zollinger, H.U., Mihatsch, M.J., *Renal pathology in biopsy*, Springer, Berlin, 118, 139, 1978.

Cap. 2.

1. Andreoli, T. E., *Approach to the patient with renal disease*, in „CECIL Textbook of Medicine". Wyngaarden, J. B., Smith, H. L. Jr. (eds.). Baillière Tyndall — W. B. Saunders, Eastbourne, England, 17th ed., 483, 1985.
2. Blantz, R. C., *Glomerular filtration*, in „Textbook of Nephrology" (Massry, S.G. și Glassok, R.J., eds.), Williams and Wilkins Baltimore, vol. I, 1, 34, 1984.
3. Bricker, N.S., *Consequences of progressive nephron lost*, in „The Kidney. Diagnosis and Management" (Bricker, N.S., Kirschenbaum, M.A., eds.). John Wiley & Sons, New York, 1984, p. 305.
4. Coe., F. L., Brenner, B.M., *Approach to the patient with diseases of the kidneys and urinary tract*, in „Harrison's Principles of Internal Medicine", McGraw-Hill, Auckland, 10th ed., 1984, p. 1595.
5. Friedman, P. A., Andreoli, T. E., *General principles of renal tubular transport*, in „Textbook of Nephrology" (Massry, S. G. și Glassock, R. J., eds.), Williams and Wilkins, Baltimore, 1984, vol. I. p. 1.42.
6. Ganong, W. F., *Lehrbuch der Medizinieschen Physiologie*, Springer, Berlin, 4, Aufl., 1979.
7. Gottschalk, C. W., Lassiter, W. E.: *Mechanisms of urine formation*, in „Medical Physiology" (Mountcastle, V. B., ed.), C.V. Mosley Comp., St. Louis, 14th ed., vol. 2, 1980, p. 1165.
8. Hebert, S. C., Schafer, J. A., Andreoli, T. E.: *Principles of membrane transport*, in „The Kidney" (Brenner, B. M., Rector, F. C., eds.), W. B. Saunders, Philadelphia, 1981, 116.

Scanned with OKEN Scanner

Cap. 13.

1. Arruda, J. A. L., *Radiation nephritis*, in: „Tubulo-interstitial Nephropathies", Cotran, R. S. (eds.), Churchill — Livingstone, New York, 275, 1983.
2. Chapard, J., Funck-Brentano, J. L., *Radiation nephritis*, in: „Nephrology", Hamburger, J., Crosnier, J., Grünfeld, J.P. (eds.), Wiley-Flammarion, New York, ch. 59, 857, 1981.
3. Emmerson, B. T.: *Toxic nephropathy*, in: „CECIL Textbook of Medicine", Wyngaarden, J. B., Smith, L. H. Jr. (eds.), Baillière Tyndall/W. B. Saunders, Eastbourne (England) 17th ed., ch. X., 594. 1985.
4. Maher, J. F., *Radiation nephritis*, in: „Textbook of Nephrology", Massry, S. G., Glassock, R. J. (eds.), Williams & Wilkins, Baltimore, chp. 43, 6 2110, 1984.

Cap. 14.

1. Arruda, J. A. L., *Obstructive uropathy*, in: „Tubulo-interstițial Nephropathies", Cotran, R. S. (ed.), Churchill Livingstone, New York, 243, 1983.
2. Bander, S. J., Buerkert, J. E., Martin, D., Klahr, S., *Long-term effects of 24-hr unilateral obstruction on renal function in the rat*, Kidney Int., *28*, 614, 1985.
3. Buerkert, J., Klahr, S., *Obstructive nephropathy*, in: „Textbook of Nephrology", Massry, S. G., Glassock, R. J. (eds.), Williams & Wilkins, Baltimore, vol. 2, chp. 46 6.237, 1984.
4. Hodson, C. J., Cotran, R. S.: *Vesicoureteral reflux, reflux nephropathy and chronic pyelonephritis*, in: „Tubulo-interstitial Nephropathies", Cotran, R. S. (ed.), Churchill Livingstone, New York, 83, 1983.
5. Klahr, S., *Pathophysiology of obstructive nephropathy*, Kidney Int., *33*, 414, 1983.
6. Lifschitz, M. D., *Urinary tract bostruction*, in: „Nephrology", Forland, M. (ed.), Medical Examination Publ. Co. Inc., New York, 343, 1983.
7. Rector F. C. Jr., *Obstructive nephropathy*, in: „CECIL Textbook of Medicine", Wyngaarden, J. B., Smith, L. H. Jr. (eds.) Baillière Tyndall-W. B. Saunders, 17 ed., 604, 1985.
8. Wright, E. S., Howards, S. S., *Obstructive injury*, in: „The Kidney", Brenner, B. M., Rector, F. C. Jr. (eds.), W. B. Saunders, Philadelphia, 2nd ed., 1981.

Cap. 15.

1. Alfrey, A. C., *The renal response to vascular injury*, in: „The Kidney". Brenner, B. M., Rector, F. C. (eds.), W. B. Saunders Co., Philadelphia, 2nd ed., 1668, 1981.
2. Bohle, A., Ratseck, M., *The compensated and the decompensated phase of benign nephrosclerosis*, Path. Res. Prat., *174*, 357, 1982.
3. Cordingley, F. T., Jones, N. F., Wing, A. J., Hilton, P. J., *Reversible renal failure in malignant hypertension*, Clin. Nephrol., *14*, 98, 1980.
4. Eknoyan, G., *Noninflammatory vascular diseases of the kidney*, in: „Therapy of renal diseases", Suky, W. N., Massry, S. G. (eds.), Martinus Nijhoff Publishing, Dordrecht, 283, 1984.
5. Eknoyan, G., *Renal papillary necrosis*, in: „Textbook, of Nephrology", Massry, S. G., Glassock, R. J. (eds.), Williams & Wilkins, Baltimore, vol. 2, 6, 257, 1984.
6. Ferris, T. F., *The kidney in hypertension*, Arch. Intern. Med., *142*, 1889, 1982.
7. Mănescu, N., *Rinichiul în hipertensiunea arterială*, in: „Nefropatiile secundare", Ed. Acad., București, 197, 1986.

Cap. 16.

1. Battle, D. C., Sehy, J. T., Roseman, M. K., Arruda, J. A. L., Kurtzman, N. A., *Clinical and pathophysiological spectrum of acquired distal renal tubular acidosis*, Kidney Int., 20, 389, 1981.
2. Chesney, R. W., *Defects of renal tubular transport*, in: „Textbook of Nephrology", Massry, S. G., Glassock, R. J. (eds.), Williams & Wilkins, Baltimore, vol. I, 3. 178, 1984.

Scanned with OKEN Scanner

11. Massry, S. G., Kaptein, E. M., *Hypercalcemia and hypocalcemia*, in: „Textbook of Nephrology" Massry, S. G., Glassock R. J. (eds), Williams and Wilkins, Baltimore, vol. 1, ch. 17, 3.60, 1984.
12. Mănescu, N., Romoșan, I., *Rinichiul în tulburările metabolismului calciului și fosforului*, in: „Nefropatiile secundare"., Ed. Acad., București, 50, 1986.
13. McDonald, F. D., Briggs, W. A., Migdal, S. D., *The kidney in systemic conditions*, in: „Nephrology", Flamenbaum, W., Hamburger, R. J. (eds.), J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 391, 1982.
14. Papper, S., *Diabetic nephropathy*, in: „Textbook of Nephrology", Massry, S. G., Glassock, R. J. (eds.), Williams and Wilkins, Baltimore, vol. I, ch. 42, 4.146, 1984.
15. Pirani, C.L., Silva, F. G., Appel, G. B., *Tubulo-interstitial disease in multiple myeloma and other non-renal neoplasias*, in: „Tubulo-interstitial Nephropathies", Cotran, R. S. (ed.), Churchill Livingstone, New York, 287, 1983.
16. Romoșan, I., Mănescu, N., *Rinichiul în diabetul zaharat* , in: „Nefropatiile secundare", Ed. Acad., București, 21, 1986.
17. Tannen, R. L., *Control of potassium excretion*, in: „Textbook of Nephrology", Massry, S. G., Glassock, R. J. (eds.), Williams and Wilkins, Baltimore, vol. I, ch. 16, p. 3.31, 1984.
18. Wedeen, R. P., Batuman, V., *Tubulo-interstitial nephritis induced by heavy metals and metabolic disturbances*, in: „Tubulo-interstitial Nephropathies", Cotran, R. S. (ed.), Churchill Livingstone, New York, 211, 1983.

Cap. 11.

1. Baez-Diaz, L., Martinez-Maldonado, M., *The kidney in paraproteinemic disorders*, in: Textbook of Nephrology", Massry, S. G., Glassock, R. J. (eds.), Williams and Wilkins, Baltimore, vol. 1, ch. 42, 6, 127, 1984.
2. Cohen, D. J., Sherman, W., Osserman, E. F., Appel, G. B., *Acute renal failure in patients with multiple myeloma*, Amer, J. Med., *76*, 247, 1984.
3. Ferland, M., Bannayan, G. A., *The renal effects of the paraproteinemias*, in: „Nephrology". Ferland, M. (ed.), Medical Examination Publishing Co. Inc., New York, 456, 1983.
4. Leach, F., Papper, S., *Renal involvement in dysproteinemias*, in: „Therapy of renal disease". Suky, W., Massry, S. G. (eds.) Martinus Nijhoff, Dordrecht, ch. 23, 315, 1983.
5. Mănescu, N., Romoșan, I., *Rinichiul în mielomul multiplu*, in: „Nefropatiile secundare", Ed. Acad., București, 91, 1986.
6. Pirani, C. L., Silva, F. G., Appel, G. B., *Tubulo-interstitial disease in multiple myeloma and other nonrenal neoplasias*, in: „Tubulo-interstițial Nephropathies", Cotran, R. (eds.), Churchill Livingstone, New York, 287, 1983.
7. Voiculescu, M. M.: *Rinichiul în crioglobulinemie*, în: „Nefropatiile secundare"; Ed. Acad., București, 103, 1986.

Cap. 12.

1. Coggins, G. H., *Renal failure in lymphoma*, Kidney Int., *17*, 847, 1980.
2. Feehally, J., Hutchinson, R. M., McKay, E. H., Walls, J., *Recurrent proteinuria in chronic lymphocytic leukemia*, Clin. Nephrol., *16*, 51, 1981.
3. Massry, S. G., *Disturbances in renal function and structure and in electrolyte homeostasis in malignancies*, in: „Pathophysiology of renal disease", Ritz, E. et al. (eds.) Contrib. Nephrol., Karger, Basel, *23*, 75, 1980.
4. Romoșan, I., Mănescu, N.: *Rinichiul în bolile neoplazice viscerale*, in: „Nefropatiile secundare" Ed. Acad., București, 313, 1986.

Scanned with OKEN Scanner

3. Feest, T. G., Wrong, O.M., *Renal tubular acidosis*, in: „Recent advances in renal medicine-2", Jones, N. F., Peters, D. K. (eds.), Churchill-Livingstone, Edinbourgh, 243, 1982.
4 Grünfeld, J.-P., *The clinical spectrum of hereditary nephritis*, Kidney Int., *27*, 83, 1985.
5. Mănescu, N., Romoșan, I., Klinda, C., Georgescu, L., Zosin, C., *Diabet insipid nefrogen asociat cu tubulonefrită interstițială acută și acidoză metabolică*, Med. Int., *28*, 485, 1981.
6. McSherry, E. M., *Renal tubular acidosis*, in: „Therapy of Renal Disease and Related Disorders", Suky, W. N., Massry, S. G. (eds.), Martinus Nijhoff Publishing, Dordre- — cht, 155, 1984.
7. Richmond, J. M., Withworth, J. A., Kincaid-Smith, P., *Familial interstițial nephritis*, Clin. Nephrol., *16*, 109, 1981.
8. Rodman, J. S. et al., *The effect of dietary protein on cystine excretion in patients with cystinuria*, Clin. Nephrol. *22*, 273 1984.
9. Romoșan, I., *Acidoza hipercloremico-hiperkaliemică din nefropatiile tubulo-interstițiale cronice*, Viața Medicală, *30*, 485, 1983.
10. Stinebaugh, B. J., Scholeder, F. X., Tam, S. C., Goldstein, M. B., Halperin, M. L., *Pathogenesis of distal renal tubular acidosis*, Kidney Int., *19*, 1, 1981.
11. Suzuki, Y., Okada, T., Higuchi, A., Mase, D., Kobayashi, O., *Asymptomatic low molecular weight proteinuria; a report on 5 cases*, Clin. Nephrol., 23, 249, 1985.

Cap. 17.

1. Austwick, P.K.C., Carter, R. L., Greig, J. B., Peristianis, J. C., Smith, L. P., *Balkan endemic nephropathy*, Contrib., Nephrol., *16*, 154, 1979.
2. Danilović, V., *Endemic nephropathy in Yugoslavia*, in: „Endemic (Balkanic) Nephropathy", Strahirjič, S., Stefanovič, V. (eds.). Proc. 4th Symp. Endemic Nephropathy, Niš, 1, 1979.
3. Georgescu, L., Litvac, B., Mănescu, N., Petrovici, A., Schwarzkopf, A., Zosin, C., *Particules virales dans le rein de la néphropathie endémique balkanique*, Sem. Hôp., *46*, 3526, 1970.
4. Georgescu, L., Romoșan, I., *Aspecte ultrastructurale ale rinichiului în nefropatia endemică balcanică*, Timișoara Med., *26*, 8, 1981.
5. Gluhovschi, G., *Contribuții la studiul nefropatiei endemice*, Teză de doctorat, Inst. Med., Timișoara, 1973.
6. Hall, P. W., Dammin, G. J., *Balkan nephropathy*, Nephron., *22*, 281, 1978.
7. Kuhn, K., Brod, J., *Interstitial nephropathies*, Contrib. Nephrol. Karger, Basel, *1*, 1979.
8. Markovič, B., *Néphropathie endémique des Balkans*, Nouv. Presse Méd., *9*, 3263, 1980.
9. Sattler, T. A., Dimitrov, T. S., Hall., P. W., *Relationship between endemic (Balkan) nephropathy and urinary-tract tumors*, Lancet, *1*, 278, 1977.
10. Stefanovič, C., Strahinjič., S., Malobabič, Z., Kostič, S., Pavlovči, N. M., *Maintenance hemodialysis in patients with endemic (Balkan) Nephropathy*, in: „Endemic (Balkan) Nephropathy". Strahinjič, S., Stefanovič, V. (eds.). Proc. 4th Symp. Endemic Nephropathy, Niš, 163, 1979.
11. Zosin, C., *Sindromul clinic și biologic al nefropatiei endemice balcanice*, Med. int. (Buc.), *19*, 269, 1967.

Scanned with OKEN Scanner